



Središnja medicinska knjižnica

Huljev, Dubravko (2011) *Tipizacija vrste tkiva u kroničnim ranama na temelju digitalne fotografije rane*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/1002>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dubravko Huljev

**Tipizacija vrste tkiva u kroničnim
ranama na temelju digitalne
fotografije rane**

DISERTACIJA



Zagreb, 2011.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dubravko Huljev

**Tipizacija vrste tkiva u kroničnim
ranama na temelju digitalne
fotografije rane**

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Disertacija je izrađena na Klinici za kirurgiju Kliničke bolnice "Sveti Duh" u Zagrebu

Voditelj rada: prof.dr.sc. Tomislav Anić

Komentor: prof.dr.sc. Davor Antonić

Zahvala:

Zahvaljujem se dvjema osobama bez kojih ova disertacija ne bi bila ostvarena. Komentoru Prof.dr.sc. Davoru Antoniću na velikoj podršci, pomoći i savjetima prilikom izrade ove disertacije, kao i na izradi računalnog programa, te Prof.dr.sc. Diani Šimić na strpljenju i izuzetnom trudu na izradi statističkog modela i statističkoj obradi podataka.

Sadržaj

SADRŽAJ	I
POPIS OZNAKA I KRATICA	VI
UVOD	1
1.01 Uvod	1
1.02 Koža	4
1.03 Kronična rana	5
(a) Definicija	5
(b) Vrste kroničnih rana	5
(c) Problemi kroničnih rana	7
(d) Vrste tkiva u rani	8
(e) Faze cijeljenja rane	8
(i) Faza upale	10
(ii) Faza stanične proliferacije i formiranja vezivnog tkiva	10
(iii) Faza kontrakcije	11
(iv) Faza remodelacije i maturacije	11
(f) Liječenje rane	11
(i) Sistemske liječenje	11
(ii) Lokalno liječenje	12
(g) Potporne obloge za rane	12
(h) Prevencija i liječenje infekcije	13
(i) Debridement	13
(j) Kirurški zahvati	14
(k) Ostale potporne metode liječenja	14
1.04 Digitalna fotografija	15
(a) Prednosti i mane digitalne fotografije	17
(i) Prednosti	17
(ii) Mane	17
(b) Prostori boja	18
(i) RGB	19
(ii) CMYK	19
(iii) HSV i HSL	19
(iv) YUV	19
(v) CIELAB	20
(c) Postupci korekcije digitalne fotografije	21
(i) korekcija bijele boje (white balance)	21
(ii) Automatic Color Equalisation	22
(iii) Korekcija fotografije korištenjem predloška s referentnim bojama	22
1.05 Pregled postupaka dokumentacije i mjerenja veličine kronične rane	25
1.06 Pregled postupaka analize tkiva u kroničnoj rani	33
1.07 Klinimetrija	38
1.08 Računalni program za razvrstavanje tkiva u kategorije	40
CILJ ISTRAŽIVANJA	41
PRELIMINARNO ISPITIVANJE	44
1.09 Statistička obrada preliminarnih podataka	45
1.10 Korelacija između više procjenitelja (interclass correlation)	48
(a) Granulacije	48

(b) Fibrin	49
(c) nekroze	49
1.11 Power analiza	50
MATERIJALI I METODE	52
1.12 Odabir fotografija	52
1.13 Obrada fotografija	53
1.14 Mjerenja	55
(a) Subjektivno mjerenje	55
(b) Objektivno mjerenje	56
1.15 Statističke metode	57
REZULTATI	60
RASPRAVA	107
ZAKLJUČAK	114
SAŽETAK	116
SUMMARY	118
LITERATURA	120
POPIS SLIKA	128
Slika 1 Prehistorijski crtež čovjeka s ranama 1	128
Slika 2 Dio Edwin Smith-ovog papirusa 1	128
Slika 3 Fibrinsko i nekrotsko tkivo 2	128
Slika 4 Granulacijsko tkivo 2	128
Slika 5 Shematski prikaz kože 4	128
Slika 6 Potkoljenični vrijed 5	128
Slika 7 Tlačni vrijed 6	128
Slika 8 Dijabetičko stopalo 6	128
Slika 9 Nespecifična rana 7	128
Slika 10 Vrste tkiva u rani 8	128
Slika 11 Faze cijeljenja rane 9	128
Slika 12 Prostori boja 20	128
Slika 13 Korekcija boje 21	128
Slika 14 Primjer ACE korekcije fotografije 22	128
Slika 15 Color Reference Card 23	128
Slika 16 Transformacija boja 25	128
Slika 17 Subjektivna procjena vrste i zastupljenosti tkiva 27	128
Slika 18 Mjerenje pomoću ravnala 28	128
Slika 19 Mjerenje pomoću transparentne folije 28	128
Slika 20 Shematski prikaz sistema s tri kamere 31	128
Slika 21 Sistem za stereometriju 32	128
Slika 22 Hue saturacija u histogramu 36	128
Slika 23 Tracer 37	128
Slika 24 W.H.A.T. 37	128
Slika 25 VeV MD measurement documentation 38	128
Slika 26 AMWIS 38	128
Slika 28 Fotografija nakon white balance korekcije 54	128
Slika 27 Originalna fotografija s pomakom boje 54	128
Slika 30 Fotografija s označenim rubovima rane 55	128
Slika 29 Originalna fotografija 55	128
Slika 32 Originalna fotografija 58	128
Slika 31 Fotografija nakon bojanja 58	128

POPIS TABELA 129

Tabela 1 Statistička analiza preliminarnih rezultata	46
Tabela 2 Fisherova raspodjela za granulacijsko tkivo	49
Tabela 3 Korelacija među grupama za granulacijsko tkivo	49
Tabela 4 Fisherova raspodjela za fibrinsko tkivo	50
Tabela 5 Korelacija među grupama za fibrinsko tkivo	50
Tabela 6 Procjena jednog ispitivača na 4 uzorka u 11 mjerenja	51
Tabela 7 Power-analiza: granulacije	51
Tabela 8 Power-analiza: fibrin	52
Tabela 9 Power-analiza: nekroze	52
Tabela 10 Deskriptivna statistika za udio nekroza na 40 slika po mjerenju i osobi koja je provela mjerenje.....	65
Tabela 11 Deskriptivna statistika za udio fibrina na 40 slika po mjerenju i osobi koja je provela mjerenje.....	66
Tabela 12 Deskriptivna statistika za udio granulacija na 40 slika po mjerenju i osobi koja je provela mjerenje.....	67
Tabela 13 Pouzdanost mjerenja po osobi i vrsti tkiva	89
Tabela 14 Usporedba četiri modela analize varijance za nekroze	92
Tabela 15 Usporedba četiri modela analize varijance za fibrin	92
Tabela 16 Usporedba četiri modela analize varijance granulacije	92
Tabela 17 Rezultati analize varijance sa slučajnim faktorima za nekroze	93
Tabela 18 Rezultati analize varijance sa slučajnim faktorima za fibrin	93
Tabela 19 Rezultati analize varijance sa slučajnim faktorima za granulacije	93
Tabela 20 Deskriptivni pokazatelji apsolutnog odstupanja mjerenja nekroza od referentnih vrijednosti po osobama	98
Tabela 21 Deskriptivni pokazatelji apsolutnog odstupanja mjerenja fibrina od referentnih vrijednosti po osobama	98
Tabela 22 Deskriptivni pokazatelji apsolutnog odstupanja mjerenja granulacija od referentnih vrijednosti po osobama	99

POPIS GRAFIKONA 130

Grafikon 1 Veličina greške u korelaciji s površinom	48
Grafikon 2 Nasumičan odabir brojeva fotografija	53
Grafikon 3 Aritmetičke sredine i standardne devijacije svih mjerenja nekroza po osobama (uključujući i objektivno mjerenje C i računalno mjerenje W).....	63
Grafikon 4 Aritmetičke sredine i standardne devijacije svih mjerenja fibrina po osobama - uključujući i objektivno mjerenje (C) i računalno mjerenje (W)	64
Grafikon 5 Aritmetičke sredine i standardne devijacije svih mjerenja granulacija po osobama - uključujući i objektivno mjerenje (C) i računalno mjerenje (W)	64
Grafikon 6 Dijagram raspršenja mjerenja udjela nekroze za osobu 1	68
Grafikon 7 Dijagram raspršenja mjerenja udjela fibrina za osobu 1	69
Grafikon 8 Dijagram raspršenja mjerenja udjela granulacija za osobu 1	69
Grafikon 9 Dijagram raspršenja mjerenja udjela nekroze za osobu 2	70
Grafikon 10 Dijagram raspršenja mjerenja udjela fibrina za osobu 2	70
Grafikon 11 Dijagram raspršenja mjerenja udjela granulacija za osobu 2	71
Grafikon 12 35 Dijagram raspršenja mjerenja udjela nekroze za osobu 3	71
Grafikon 13 Dijagram raspršenja mjerenja udjela fibrina za osobu 3	72
Grafikon 14 Dijagram raspršenja mjerenja udjela granulacija za osobu 3	72
Grafikon 15 Dijagram raspršenja mjerenja udjela nekroze za osobu 4	73
Grafikon 16 Dijagram raspršenja mjerenja udjela fibrina za osobu 4	73
Grafikon 17 Dijagram raspršenja mjerenja udjela granulacija za osobu 4	74
Grafikon 18 Dijagram raspršenja mjerenja udjela nekroze za osobu 5	74
Grafikon 19 Dijagram raspršenja mjerenja udjela fibrina za osobu 5	75
Grafikon 20 Dijagram raspršenja mjerenja udjela granulacija za osobu 5	75
Grafikon 21 Dijagram raspršenja mjerenja udjela nekroze za osobu 6	76

Grafikon 22 Dijagram raspršenja mjerenja udjela fibrina za osobu 6	76
Grafikon 23 Dijagram raspršenja mjerenja udjela granulacija za osobu 6	77
Grafikon 24 Dijagram raspršenja mjerenja udjela nekroze za osobu 7	77
Grafikon 25 Dijagram raspršenja mjerenja udjela fibrina za osobu 7	78
Grafikon 26 Dijagram raspršenja mjerenja udjela granulacija za osobu 7	78
Grafikon 27 Dijagram raspršenja mjerenja udjela nekroze za osobu 8	79
Grafikon 28 Dijagram raspršenja mjerenja udjela fibrina za osobu 8	79
Grafikon 29 Dijagram raspršenja mjerenja udjela granulacija za osobu 8	80
Grafikon 30 Dijagram raspršenja mjerenja udjela nekroze za objektivno mjerenje (C)	82
Grafikon 31 Dijagram raspršenja mjerenja udjela fibrina za objektivno mjerenje (C)	82
Grafikon 32 Dijagram raspršenja mjerenja udjela granulacija za objektivno mjerenje (C)	83
Grafikon 33 Dijagram raspršenja standardnih devijacija mjerenja u odnosu na aritmetičku sredinu za procjenu udjela nekroza na fotografijama	84
Grafikon 34 Dijagram raspršenja koeficijenta varijacije mjerenja u odnosu na aritmetičku sredinu za procjene udjela nekroza na slikama. (Napomena: Nisu prikazani rezultati mjerenja za slike na kojima nema nekroza za koje nije moguće izračunati koeficijent varijacije)	85
Grafikon 35 Dijagram raspršenja srednjeg apsolutnog odstupanja mjerenja u odnosu na aritmetičku sredinu za procjene udjela nekroza na slikama	85
Grafikon 36 Dijagram raspršenja standardnih devijacija mjerenja u odnosu na aritmetičku sredinu za procjene udjela fibrina na fotografijama	86
Grafikon 37 Dijagram raspršenja koeficijenta varijacije mjerenja u odnosu na aritmetičku sredinu za procjene udjela fibrina na fotografijama	86
Grafikon 38 Dijagram raspršenja srednjeg apsolutnog odstupanja mjerenja u odnosu na aritmetičku sredinu za procjene udjela fibrina na fotografijama	87
Grafikon 39 Dijagram raspršenja standardnih devijacija mjerenja u odnosu na aritmetičku sredinu za procjene udjela granulacija na fotografijama	87
Grafikon 40 Dijagram raspršenja koeficijenta varijacije mjerenja u odnosu na aritmetičku sredinu za procjene udjela granulacija na fotografijama	88
Grafikon 41 Dijagram raspršenja srednjeg apsolutnog odstupanja mjerenja u odnosu na aritmetičku sredinu za procjene udjela granulacija na fotografijama	88
Grafikon 42 Pouzdanost mjerenja udjela površine raznih vrsta tkiva po osobama (mjerena intraklas korelacijskim koeficijentom ICC)	90
Grafikon 43 Usporedba varijanca greške kod subjektivnog i objektivnog mjerenja	91
Grafikon 44 Matrica dijagrama raspršenja reziduala analize varijance za tri vrste tkiva ...	94
Grafikon 45 QQ-plot distribucije reziduala varijance za nekrozu u odnosu na normalnu distribuciju	95
Grafikon 46 QQ-plot distribucije reziduala analize varijance za fibrin u odnosu na normalnu distribuciju	96
Grafikon 47 QQ-plot distribucije reziduala analize varijance za granulacije u odnosu na normalnu distribuciju	96
Grafikon 48 Srednje odstupanje ponovljenih mjerenja nekroza u odnosu na referentnu vrijednost po osobama	99
Grafikon 49 Srednje odstupanje ponovljenih mjerenja fibrina u odnosu na referentnu vrijednost po osobama	100
Grafikon 50 Srednje odstupanje ponovljenih mjerenja granulacija u odnosu na referentnu vrijednost po osobama	101
Grafikon 51 Srednje vrijednosti i standardne devijacije odstupanja od referentnih vrijednosti mjerenja nekroza po osobama	102
Grafikon 52 Srednje vrijednosti i standardne devijacije odstupanja od referentnih vrijednosti mjerenja fibrina po osobama	102
Grafikon 53 Srednje vrijednosti i standardne devijacije odstupanja od referentnih vrijednosti mjerenja granulacija po osobama	103
Grafikon 54 Srednje apsolutno odstupanje ponovljenih mjerenja nekroza u odnosu na referentnu vrijednost po osobama	104

Grafikon 55 Srednje apsolutno odstupanje ponovljenih mjerenja fibrina u odnosu na referentnu vrijednost po osobama	104
Grafikon 56 Srednje apsolutno odstupanje ponovljenih mjerenja granulacija u odnosu na referentnu vrijednost po osobama	105
Grafikon 57 Srednje vrijednosti i standardne devijacije apsolutnog odstupanja od referentnih vrijednosti mjerenja nekroza po osobama	106
Grafikon 58 Srednje vrijednosti i standardne devijacije apsolutnog odstupanja od referentnih vrijednosti mjerenja fibrina po osobama	106
Grafikon 59 Srednje vrijednosti i standardne devijacije apsolutnog odstupanja od referentnih vrijednosti mjerenja granulacija po osobama	107
ŽIVOTOPIS.....	132

Popis oznaka i kratica

ACE	Automatic Color Equalisation
ASA	American Standards Association
CCD	charge-coupled devise
CIE	Commission on Illumination
CMOS	Complementary metal–oxide–semiconducto
CMYK	cyan, magenta, yellow, key - black
HBOT	Hiperbarična oksigeno terapija
HSL	hue, saturation, luminance
HSV	hue, saturation, value
JPEG	Joint Photographic Experts Group
MAWIS	Measurement of Area and Volume Instrument
MB	Megabajt
MMP-9	matriks metalopeptidaza 9
MP	megapiksel
NPWT	Negative Pressure Wound Therapy
NTSC	National Television System Committee
PAL	Phase Alternate Line
PDGF-R	Platelet-derived growth factor receptors
RAW	najkvalitetniji digitalni zapis fotografije
RGB	red, green, blue
SECAM	<i>Séquentiel couleur à mémoire</i>
sRGB	standars, red, green, blue
SRL	<i>single-lens reflex</i>
TGF- α	Transforming growth factor alpha
TGF- β	Transforming growth factor beta
WITA	Wound Tissue Image Analysing

Uvod

1.01 Uvod

Kronične rane od pamtivyjeka predstavljaju izuzetno veliki problem, kako kod određivanja uzroka nastanka, tako i kod liječenja. Najraniji zapis o ranama je prethistorijski crtež pronađen u spilji u Španjolskoj star oko 20 – 30.000 godina.⁽¹⁾ (Slika 1) Prvi pisani podaci koji se odnose na kronične rane nalaze se u zapisima Asiraca u kojima su opisane upute za kirurški tretman rane, te zapisima Egipćana u Edwin Smith-ovom papirusu 1700 g. pne u kojem se rana poistovjećuje s kaznom Božjom, ali se opisuju i načini liječenja rane šivanjem, a što ukazuje da su znali princip primarnog cijeljenja rane.⁽¹⁾. (Slika 2)



Slika 1 Prethistorijski crtež čovjeka s ranama

Rane su oduvijek pokušavali liječiti mnogobrojnim i različitim metodama lokalnog liječenja. U pretpovijesti rane su prekrivane blatom, mahovinom i hras-tovom korom, a u staroegipatsko doba životinjskom mašću, medom i smolom. U Bibliji i Galenovim zapisima dokumentirano je da su se rane u starorimsko



Slika 2 Dio Edwin Smith-ovog papirusa

doba prekrivale pepelom i biljem, te da su kaviteti rana ispunjavani kruhom, pšenicom i morskim spužva-ma natopljenim uljem. Početkom 19 stoljeća rane su kauterizirane ili zaleđivane. Ranih 1900-tih godina rane su ostavljane otvorenima i na rane se stavljala tanoinska kiselina i različiti pigmenti u cilju isušivanja rane, a od 1960. god. počele su se upotrebljavati različite obloge u cilju održavanja vlažnosti rane. Danas postoji oko tisuću različitih obloga raznih proizvođača koje se koriste, ili su se koristile, u lokalnom tretmanu

kroničnih rana.

U kroničnim ranama postoje tri vrste tkiva – nekrotično, fibrinsko i granulacijsko tkivo (Slike 3 i 4). Cilj liječenja je dovesti ranu u fazu granulacije, dakle odstraniti sve nekrotično tkivo i fibrinske naslage, te na taj način omogućiti epitelizaciju rane, budući da se proces epitelizacije može odvijati samo ako u podlozi postoji uredno granulacijsko tkivo.



Slika 4 Granulacijsko tkivo



Slika 3 Fibrinsko i nekrotsko tkivo

Da bi mogao procijeniti napredak u tijeku cijeljenja kronične rane, kliničaru je potrebna objektivna pretraga kojom bi sa sigurnošću mogao verificirati da li je određen tretman adekvatan ili je potrebno upotrijebiti neki drugi postupak. Točno mjerenje površine, a posebice određivanje postotka zastupljenosti tkiva u rani vrlo je važno u predviđanju tijeka liječenja kronične rane, budući da su promjene veličine rane, a posebice odnosa vrsta tkiva u rani indikator uspjeha liječenja. Obzirom na navedeno, razvidno je da postoje više parametara koji sudjeluju u procjeni rane. Ukoliko postoji više parametara koji zahtijevaju subjektivnu procjenu, a koja se bazira samo na različitim nivoima znanja i iskustva, potrebna je nekakva metoda koja će objektivno procjenjivati status rane.⁽²⁾

Dosadašnje tehnike procjene rane bazirane su samo na jednostavnom mjerenju površine pomoću ravnala, transparentnih folija ili bezkontaktnim sustavima. Takve metode daju okvirnu procjenu površine rane, ali ne omogućuju određivanje zastupljenosti pojedinih vrsta tkiva u rani, što je važnije od same procjene površine rane. Subjektivna procjena stanja rane, odnosno zastuplje-

nosti tkiva u rani, ovisi o iskustvu liječnika, nije objektivna i egzaktna, te postoje statistički izrazito značajne razlike u procjeni postotka zastupljenosti tkiva, kao i vrsti tkiva. Obzirom na navedeno razvidno je da se subjektivna procjena nikako ne može koristiti za vrednovanje procesa i tijeka liječenja, a niti ne može služiti za komparaciju između pojedinih postupaka, budući da nije objektivna, standardizirana i komparabilna.

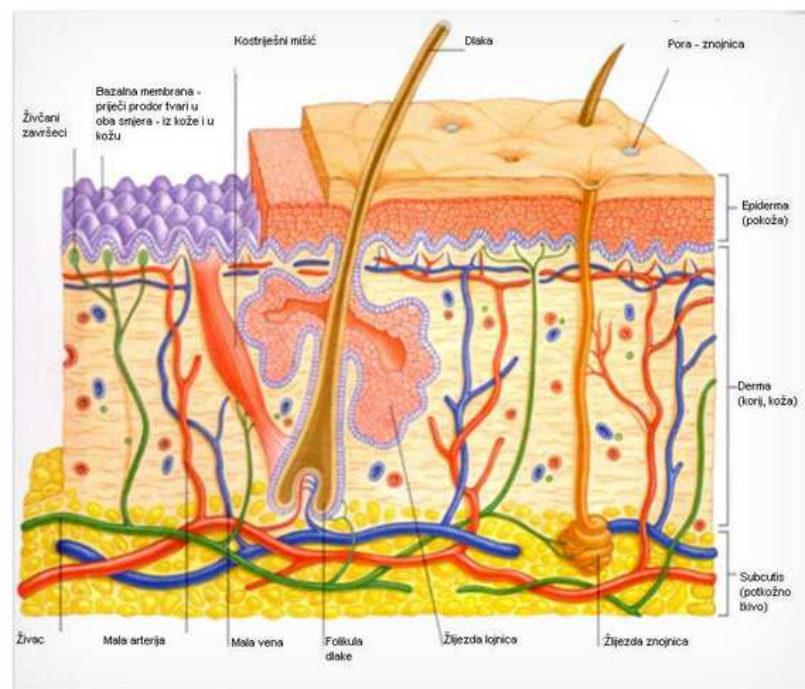
U cilju eliminacije subjektivnog faktora u procjeni parametara rane potrebna je objektivna metoda kojom će se na jednostavan, brz i lako uporabljiv način, odrediti točna površina i točan postotak zastupljenosti vrste tkiva u rani (nekroze, fibrin i granulacije). Iz tih razloga predložen je postupak objektivne analize kronične rane, odnosno klasifikacije tkiva u rani. Time se omogućuje objektivizacija tijeka liječenja i objektivna komparacija mnogostrukih metoda i postupaka, te uklanjanje subjektivne procjene uspješnosti liječenja. Objektivna procjena napretka u cijeljenju kronične rane omogućuje komparaciju različitih metoda, adekvatnu daljnju terapiju, pravovremenu promjenu pristupa liječenja, te u krajnjem slučaju skraćivanje tijeka liječenja i smanjenje troškova liječenja.

1.02 Koža

Koža je najveći ljudski organ i sastoji se od dva dijela – epidermisa i dermisa (Slika 5). U odraslog čovjeka površine je oko $1,7 \text{ m}^2$, a težina iznosi oko 18% ukupne težine tijela.

Epidermis je tanki vanjski sloj kože i sastoji se od keratinocita, epitelnih stanica i Langerhan's-ovih stanica. Funkcija mu je zaštita vlažnosti (sprečava prekomjerno znojenje), obrambena (od bakterija i toksina), osjetilna (dodir, tlak, vibracije, temperatura, bol) i socijalno interaktivna (izgled kože). Epidermalni sloj se regenerira svakih 2 do 3 tjedna.

Dermis je deblji donji dio kože koji se uglavnom sastoji od vezivnog tkiva, fibroblasta i makrofaga. Funkcija mu je protektivna (zaštita od ozljeđivanja), regulacija tekućina (regulacija znojenja), termoregulacija i regenerativno reparativna (stvara epidermalni sloj).



Slika 5 Shematski prikaz kože

1.03 Kronična rana

(a) Definicija

Postoji nekoliko definicija kroničnih rana. Neke se definicije temelje na vremenskom periodu, pa se tako u definiciji kronične rane navodi da su to rane koje ne zacjeljuju u roku od 6 tjedana, do definicije da se o kroničnim ranama može govoriti ukoliko ne zacijele u periodu od 8 pa do 13 tjedana. Druga definicija bazira se na medicinskim postupcima, pa se tako navodi da je kronična rana ona koja uz standardne medicinske postupke liječenja ne cijeli.

Smatram da je najprimjerenija definicija kronične rane ta da se kroničnom ranom može nazvati svaka rana koja ne zacijeli u predviđenom vremenskom periodu za taj tip i lokalizaciju rane, a da vremenski period mora biti najmanje 6 tjedana.

(b) Vrste kroničnih rana

Kronične rane mogu se podijeliti u nekoliko osnovnih grupa, pa tako razlikujemo potkoljenični vrijed (*ulcus cruris*) koji je najčešće venozni (Slika 6), a manji dio se odnosi na arterijske i miješane potkoljenične vrijedove, tlačni vrijed (*decubitus*) koji su rezultat pritiska tijela na podlogu (Slika 7), dijabetička stopala kao komplikacija dijabetesa (Slika 8), nespecifične rane (imunološki poremećaji, strana tijela u rani,..) (Slika 9), te maligne i gljivične rane.



Slika 6 Potkoljenični vrijed



Slika 7 Tlačni vrijed



Slika 8 Dijabetičko stopalo



Slika 9 Nespecifična rana

(c) Problemi kroničnih rana

Problemi koji se javljaju kod kroničnih rana su mnogobrojni, od općih, lokalnih do subjektivnih i socijalnih problema. Jedan od problema je bol koja se javlja kod kroničnih rana. Ukoliko postoji prekomjerni eksudat iz rane, isti lokalno štetno djeluje na okolnu zdravu kožu, te može dovesti do maceracije kože, a što rezultira daljnjim proširenjem rane. Vrlo često izražen je i lokalni edem koji vrši mehaničku kompresiju kapilara, što rezultira kompromitacijom lokalne prokrvljenosti te time i smanjenjem lokalne oksigenacije tkiva i smanjenjem dotoka hranjivih tvari, odnosno redukcijom elementarnih čimbenika u cijeljenju rane. Kronične rane nerijetko iziskuju učestalo previjanje, i po nekoliko puta dnevno. Zbog navedenog naravno da postoji i nezadovoljstvo bolesnika svojim stanjem koje utječe na psihološko stanje bolesnika.

Takvi bolesnici iziskuju dugotrajno i neizvjesno liječenje koje je povezano s visokim troškovima liječenja. Procjenjuje se da troškovi liječenja bolesnika s kroničnim ranama u Velikoj Britaniji iznose oko milijardu funti godišnje.⁽³⁾ Samo na liječenje dekubitusa troši se oko 2.473 milijuna €. ⁽⁴⁾ U Europi preko 2 milijuna bolesnika imaju dekubitus, te se troškovi njihovog liječenja procjenjuju na oko 8 milijardi € godišnje.⁽⁵⁾ Dijabetičko stopalo se javlja u 15% bolesnika s dijabete-

som tijekom života, a troškovi liječenja takvih bolesnika u Velikoj Britaniji procijenjeni su prije dvadesetak godina u iznosu od 220 milijuna £ godišnje.⁽⁶⁾ U SAD se procjenjuju troškovi liječenja dijabetičkog stopala na više od 20 milijuna \$ godišnje, a prosječna cijena liječenja jednog dijabetičkog stopala iznosila je 1997. god. 6.664 \$.⁽⁷⁾



Slika 10 Vrste tkiva u rani

(d) Vrste tkiva u rani

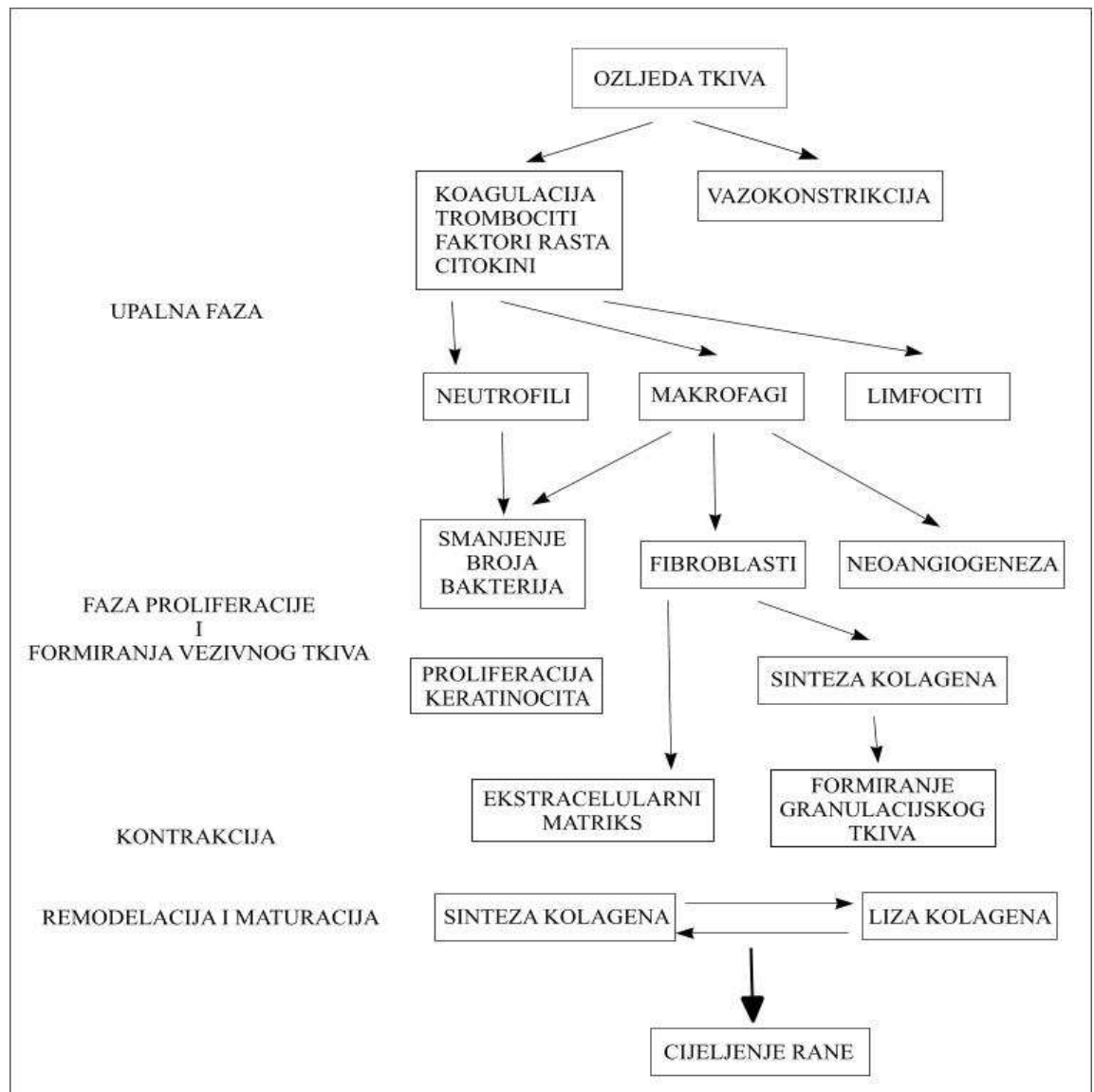
U kroničnoj rani razlikujemo tri vrste tkiva – nekrotično tkivo, fibrinsko tkivo odnosno fibrinske naslage i granulacijsko tkivo. Na slici 10 prikazan je potkoljenski ulkus u kojem su zastupljena sva tri vrsta tkiva (granulacijsko – crvene boje, fibrin i fibrinske naslage – žute boje i nekrotično tkivo – crne boje).

Od navedenih tkiva jedino je granulacijsko tkivo ono koje omogućuje progresiju epitelizacije i cijeljenje rane. Dakle nema cijeljenja rane dok u rani postoji nekrotično tkivo i/ili fibrinsko tkivo.

(e) Faze cijeljenja rane

Cijeljenje rane izuzetno je kompleksan proces koji uključuje interakciju epidermalnih i dermalnih stanica, ekstracelularnog matriksa, angiogeneze i deriva-

ta proteina iz plazme, a sve to zajedno je koordinirano djelovanjem citokina i faktora rasta.⁽³⁾



Slika 11 Faze cijeljenja rane

Cjelokupni proces cijeljenja rane može se podijeliti u četiri faze koje se dijelom preklapaju. To su faza upale, faza stanične proliferacije i formiranja vezivnog tkiva, faza kontrakcije i faza remodelacije i maturacije (Slika 11).

(i) Faza upale

To je inicijalna faza u kojoj nastaje koagulacija (unutar 1-5 minuta od ozljeđivanja), prestaje krvarenje, te dolazi do povećanja permeabiliteta krvnih žila u cilju omogućavanja prelaska antitijela i fibrina iz krvi u tkivo, kao i povećanja parcijalnog tlaka kisika u tkivu. Na mjestu oštećenja tkiva oslobađa se aktivirajući faktor VII, koji potiče koagulacijsku kaskadu s refleksnom vazokonstrikcijom i tvorbom fibrinskog čepa. U mrežu fibrinskih vlakana uhvate se trombociti koji se aktiviraju pod utjecajem fibrinektina i drugih matričnih proteina iz oštećenog tkiva. Aktivni trombociti, osim stimuliranja faze koagulacije, izlučuju i faktore rasta (PDGF, TGF- α , TGF- β), a oni djeluju kemotaktično na neutrofile, monocite i fibroblaste u rani i započinju prvu fazu cijeljenja.⁽⁸⁾ U toj fazi prevladavaju neutrofil čija je funkcija odstranjenje bakterija i stranih tijela oslobađanjem enzima i fagocitozom. Tijekom vremena smanjuje se broj neutrofila, a povećava se broj makrofaga koji fazu upale postepeno pretvaraju u fazu proliferacije daljnjim oslobađanjem faktora rasta (trombocitni faktori rasta, tumor nekrotski faktori α i β i inzulinski faktor rasta 1).^(3,9)

(ii) Faza stanične proliferacije i formiranja vezivnog tkiva

U toj fazi buja granulacijsko tkivo koje je sastavljeno od fibroblasta, depozita kolagena, ekstracelularnog matriksa i novonastalih krvnih žila. Sastoji se od tri isprepletena procesa – neoangiogeneze (stvaranje novih krvnih žila), proliferacije fibroblasta i epitelne proliferacije.

Neoangiogeneza – površina rane je relativno ishemična, te proces cijeljenja rane ne može napredovati dok se ne stvore nove krvne žile koje će omogućiti adekvatnu lokalnu opskrbu kisikom i nutritivnim elementima. Neoangiogenezu potiču makrofazi lučenjem citokina - faktora angiogeneze za kojeg se smatra da kemijskim putem privlači mezotelijalne i vaskularne endotelijane stanice. Osim toga neoangiogenezu stimuliraju i niske koncentracije kisika, mliječna kiselina i biogeni amini.⁽⁸⁾ Proces neovaskularizacije počinje unutar prvih nekoliko dana od ozljeđivanja.

Proliferacija fibroblasta - faza u kojoj se stvara međustanični matriks i kolagen. Proces stvaranja kolagena je najintenzivniji unutar prvih dva tjedna, a odlaganje kolagena unutar 3. do 4. tjedna. Klinički se taj postupak manifestira kao stvaranje granulacijskog tkiva.

Epitelna proliferacija – obuhvaća migraciju keratinocita pod utjecajem MMP-9 (matriks metalopeptidaza 9 – kolagenaza tipa IVB) i faktora rasta, proliferaciju keratinocita i formiranje bazalne membrane koja povezuje epidermis s dermisom. U tome sudjeluju kolageni tipa IV, VII i XVII, te laminini 5 i 10.⁽⁸⁾

(iii) Faza kontrakcije

To je proces zatvaranja rane primicanjima rubova rane prema središnjem dijelu rane, koji se bazira na kontrakciji kontraktilnih dijelova fibroblasta – miofibroblasti s visokim koncentracijama aktinomiozina.

(iv) Faza remodelacije i maturacije

Proces koji nastaje kada rana zaraste, obično oko 3 tjedna nakon ozljede, traje mjesecima ili godinama. Dolazi do zamjene fibrinskog tkiva granulacijskim tkivom koje je bogato kolagenom tipa III i krvnim žilama, a što rezultira povećanom čvrstoćom tkiva. Djelovanjem kolagenaze prekida se daljnja akumulacija kolagena, te dolazi do pretvorbe u ožiljno tkivo koje je bogato kolagenom tipa I i sadrži manje krvnih žila.

(f) Liječenje rane

Liječenje rane se može podijeliti u dvije odvojene, ali ujedno i usko vezane, grupe. Jedno je sistemsko liječenje, a drugo lokalni postupci s ranom.

(i) Sistemsko liječenje

U sistemsko liječenje spada liječenje uzroka nastanka kronične rane, kao i djelovanje na čimbenike koji pogoduju prolongiranom cijeljenju ili onemogućuje tijek cijeljenja. Tu spadaju: liječenje cirkulatorne insuficijencije, korekcija nutriceijskog deficita, korekcija i praćenje nivoa šećera u krvi (GUK), liječenje drugih metaboličkih bolesti, kontrola hipertenzije i hiperlipidemije, itd.

(ii) Lokalno liječenje

Lokalno liječenje se može podijeliti na konzervativne postupke i aktivne postupke s ranom.

U konzervativne postupke ubrajaju se: lokalna zaštita i terapije primjenom odgovarajućih obloga, prevencija i liječenje infekcije, nekirurški debridement, kompresija kod venoznih ulkusa, terapija negativnim tlakom i adekvatna obuća i izbjegavanje pritiska.

U aktivne postupke s ranama ubrajaju se: nekrektomija, debridement, incizije i drenaže, korektivni kirurški zahvati (npr. halux valgus), ekscizije, revascularizacije, kirurški zahvati na venama, plastično rekonstruktivni zahvati i amputacije.

U posebnu se grupu može svrstati i hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) - potporni postupak liječenja koji djeluje na sistemskom i lokalnom nivou.

Uz sistemsko i lokalno liječenje potrebno je i obratiti pažnju na navike (pušenje, prehrana, fizička aktivnost,...) te provesti i kontrolu boli.

(g) Potporne obloge za rane

Početak 60-tih godina prošlog stoljeća spoznalo se da je za cijeljenje potrebna optimalna količina vlage – optimalno vlažno okruženje, te optimalna temperatura. Ishlapljivanje iz nepokrivene rane iznosi 140-220 g/m²/h. Dokazano je da je uz stupanj ishlapljivanja iz rane ispod 35 g/m²/h cijeljenje rane uspješnije i brže.⁽⁸⁾ Vlažno cijeljenje omogućuje proliferaciju, migraciju i diferencijaciju keratinocita, proliferaciju fibroblasta i sintezu kolagenog matriksa, te endotelijalnu proliferaciju i neoangiogenezu.

Na temelju tih spoznaja započela je proizvodnja specifičnih obloga za rane kojima se djelovalo na lokalno okruženje u rani.

(h) **Prevenција i liječenje infekcije**

Mikrobiološki status rane definiramo kao kontaminaciju, kolonizaciju, kritičnu kolonizaciju i infekciju. Kontaminacija znači nazočnost mikroba na površini rane koji se ne razmnožavaju, a potiču od fiziološke flore ili vanjske okoline. Kolonizacija označava porast bakterija u rani, koje se razmnožavaju ali bez kliničkih znakova infekcije. U toj fazi primjenjuju se potporne metode liječenja kao antiseptici i potporne obloge. Kritična kolonizacija označava razmnožavanje mikroorganizama, nazočnost istih u velikom broju, te prodor mikroba s površine u tkivo. Prisutni su klinički znakovi upale ali bez sistemskog odgovora. U toj fazi primjenjuje se peroralno ciljano liječenje antibioticima uz primjenu potpunog liječenja. Infekcija se razvija kada je ravnoteža između domaćina, mikroba i okoline narušena. Javlja se sistemski odgovor uz kliničke znakove infekcije.⁽⁹⁴⁾

Simptomi infekcije su: nova ili pojačana eksudacija, promjena u boji i konzistenciji eksudata, nježno, krhko granulacijsko tkivo, crvenilo i toplina u okolini rane, pojačana bol, neugodan miris rane, nova razorena područja, te povećanje rane.⁽¹⁰⁾

Prevenција i liječenje infekcije je izuzetno bitno u tijeku cijeljenja rane, budući da kod postojanja infekcije i kritičke kontaminacije rana stagnira i pogoršava se, te se time zaustavlja ili bitno usporava tijek cijeljenja rane.

(i) **Debridement**

Postupak je kojim se odstranjuje devitalizirano tkivo i strana tijela. Jedno od osnovnih principa djelotvornog liječenja rane je odstraniti devitalizirano tkivo u cilju poboljšanja cijeljenja i smanjenja rizika infekcije. Prisustvo devitaliziranog tkiva (nekroze, fibrin, strana tijela) povećava rizik infekcije rane i može aktivno odgađati cijeljenje rane prolongacijom upalne faze, a ujedno je i dobro bakterijsko stanište i mehanička barijera koja ograničava fagocitnu aktivnost. Postoji nekoliko vrsti debridementa: kirurški, enzimatski, autolitički, kemijski, biološki i mehanički.⁽⁹³⁾

(j) Kirurški zahvati

Odabir kirurške tehnike ovisi o lokalizaciji rane, a treba ju utemeljiti na analizi svih dostupnih podataka o stanju i promjenama općeg i lokalnog statusa pacijenta, jer ne liječimo „ranu na pacijentu“ nego „pacijenta s ranom“. ⁽¹¹⁾ Kirurške zahvate dijelimo u direktno zatvaranje rane, slobodne kožne transplantate djelomične debljine kože (Thiersh graft) ili pune debljine kože (Wolfe Krause graft), te kožne režnjeve, fasciokutane režnjeve, mišićno kožne režnjeve i mišićne režnjeve. ^(12,96-97)

(k) Ostale potporne metode liječenja

U ostale potporne metode liječenja ubrajaju se terapija negativnim tlakom i hiperbarična oksigenoterapija.

Terapija negativnim tlakom (Negative Pressure Wound Therapy – NWPT) razvijena je u Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC, USA. Primjena kontroliranog negativnog tlaka uzrokuje mehanički stres u tkivu koji rezultira stimulacijom mitoze i stvaranjem novih krvnih žila, smanjuje edem tkiva, stimulira stvaranje granulacijskog tkiva, te odvodi štetne produkte iz rane. ⁽¹³⁻¹⁶⁾

Hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) je adjuvantna metoda liječenja kroničnih rana kojom se postiže povećanje parcijalnog tlaka kisika i višestruko povećanje difuzijske distance kisika. Terapija se provodi u barokomori udisanjem čistog (100%) medicinskog kisika na tlakovima od 2,0 – 2,5 bara u trajanju od 60 do 120 min. ^(17,98,99)

1.04 Digitalna fotografija

Izraz „digitalna“ dolazi od latinske riječi *digitus* (prst) u smislu uporabe prstiju za diskretno brojanje. Naime digitalni sustavi upotrebljavaju „diskretne“ (diskontinuirane) vrijednosti za prikazivanje informacije, za razliku od ne digitalnih – analognih sustava, koji koriste kontinuirani spektar vrijednosti za prikazivanje i spremanje informacije. Izraz digitalna najčešće se koriste u računarstvu i elektronici, posebice kada su informacije konvertirane u binarnu numerički formu kao npr. digitalni audio zapis ili digitalna fotografija. Binarna numerička forma sastoji se od samo dvije informacije, i to 1 (postoji) i 0 (ne postoji).

Za razliku od klasične, digitalna fotografija ne koristi film, već sliku "vidi" preko elektroničkog senzora kao skup binarnih podataka. To omogućava spremanje i uređivanje slika na osobnom računalu.

Digitalna fotografija je samo jedan od oblika digitalnog prikaza. Digitalni prikaz se također može stvoriti ne-fotografskom opremom, kao što su npr. kompjuterizirana tomografija (CT), magnetska rezonancija (MR), radio teleskopi, itd.

Postoje dva osnovna načina dobivanja digitalne fotografije. Prvi je direktni - unutar samog fotoaparata svjetlost se bilježi na digitalni senzor, digitalizira i snima kao datoteka na memorijsku karticu. Drugi, danas poprilično zanemareni način, sastoji se od snimanja na film koji se kasnije razvija i skenira, pri čemu nastaje digitalna datoteka.

Senzori očitavaju intenzitet svjetla koje se filtrira kroz različite kolor filtre, te se dobivena informacija sprema u digitalnom obliku, najčešće u RGB prostoru. Postoje dva osnovna tipa senzora i to su CCD (charge-coupled devise) i CMOS (Complementary metal–oxide–semiconducto) senzori.

U oba slučaja, senzor pretvara vidljivu sliku u digitalni signal, s tim da je u jednom slučaju senzor smješten u sam fotoaparat, a u drugom slučaju se nalazi u skeneru. Svaka metoda ima svoje prednosti i nedostatke. U slučaju digitalnog fotoaparata, prednosti su praktički trenutna raspoloživost digitalnog zapisa, smanjena cijena fotografije, ekološki čišći proces (nema kemijskog procesa razvijanja i zagađenja okoliša) i veća fleksibilnost u radu (nije potrebno mijenjati

film svakih 36 okidanja). Digitalni fotoaparati imaju daleko povoljniji odnos signal/šum u odnosu na film, mogu se prilagoditi različitoj temperaturi rasvjete, daleko bolje podnose povećanje ISO osjetljivosti (digitalni SLR fotoaparat na ISO 800 radi sasvim dobro, dok je ISO 800 film već iznimno zrnat) i jako dobro održavaju tonalitet u „low key“ scenama, za razliku od slajd filma, koji u takvim situacijama jako gubi kvalitetu boje.

Prednost skeniranog filma je u tome, što bolji skeneri daju daleko kvalitetnije rezultate od senzora u digitalnom fotoaparatu. Stolni skener ima tri odvojena CCD senzora, za crvenu, zelenu i plavu komponentu, dok digitalni fotoaparati koriste jedan monokromatski element i Bayerov mozaik, te matematičkim algoritmom nagađaju boju pixela. Također, krivulja zasićenja filma i CCD senzora je drugačija, te oni na svjetlost reagiraju na posve drugačiji način. To se vidi u finalnim fotografijama, gdje kvalitetan film daje rezultate koji su na poetičan način lijepi, imaju prekrasan tonalitet, i svojevrsnu čaroliju svjetla i mekoće, kakvu je iznimno teško ili nemoguće dobiti digitalnim fotoaparatom.

Često se postavlja pitanje koja rezolucija digitalnog fotoaparata odgovara rezoluciji filma. Prosječan 100 ASA slajd film daje rezoluciju otprilike ekvivalentnu SLR digitalnim fotoaparatom od 4-6 megapiksela (MP). Film veće rezolucije daje rezultate usporedive s digitalnim aparatom od 8-11 MP. Postoji i razlika u šumu između klasičnog filma i fotografija dobivenih digitalnim aparatom. Fotografije snimljene filmom i digitalnim aparatom imaju šum u različitim područjima; kod digitalnih fotoaparata, šum se nalazi u sjenama, a svijetli tonovi su savršeno čisti. Kod filma, tekstura zrna se najbolje vidi u svijetlim područjima, npr. na fotografijama neba.

Prašina je problem i digitalnim fotoaparatom i filmu. Senzor digitalnog aparata izložen je prašini koja ulazi u tijelo aparata prilikom zamjene objektiva, ili tijekom rada zoom objektiva, koji u sebe i u tijelo uvlače prašinu. Isto se dešava i s filmom, ali ne predstavlja problem, jer se film premotava, pa ista površina nije trajno izložena prašini.

(a) Prednosti i mane digitalne fotografije

Za normalnog korisnika koji posjeduje računalo, prednosti digitalnih fotoaparata obično prevagnu nad manama. No, profesionalni korisnici imaju podijeljena mišljenja.

(i) Prednosti

Digitalni fotoaparati omogućuju pregled snimaka na licu mjesta (bez razvijanja), što znači da fotograf može lako uočiti greške kod snimanja i ispraviti ih dok još nije prekasno. Pošto se fotografije mogu i brisati, može se snimati mnogo uzastopnih fotografija s malim razlikama, izbrisati loše i sačuvati samo uspješne. Kod klasičnih fotoaparata to bi bilo preskupo. Fotografije se ne moraju skenirati i digitalizirati prije obrade u računalu. Stabilizator slike, kod kvalitetnijih aparata, omogućuje dobivanje kvalitetnije – oštrije slike. Moguće je odabrati samo neke fotografije koje će biti ispisane na papir, a prethodno se na računalu mogu obraditi i poboljšati (npr. pooštriti, kontrolirati kontrast, svjetloću, intenzitet boje...). Na jednu memorijsku karticu moguće je spremiti stotine fotografija (ovisno o kapacitetu kartice i kvaliteti slike), dok se na jedan film može spremiti oko 36 fotografija najviše. Vrlo korisna činjenica kod digitalnih fotoaparata je i ta da oni bilježe dodatne podatke o fotografiji uz samu sliku (npr. upotreba bljeskalice, ekspozicija, blenda, ISO osjetljivost, vrijeme fotografiranja, datum, model fotoaparata...). To je korisno kod naknadne analize snimaka. Senzori koji su manji od 35 mm filma dozvoljavaju uporabu manjih leća, šireg zooma i bolju dubinu slike. Također postoji i mogućnost s istim aparatom snimati fotografije u boji, crno bijeloj tehnici i sepia tehnici.

(ii) Mane

Klasični aparati su jeftiniji od digitalnih. Digitalni aparati ovise o izvoru električne energije. Senzori također imaju manji dinamički raspon od klasičnog filma. Filmovi velikih ISO osjetljivosti daju manje zrnatu sliku nego digitalni senzori iste osjetljivosti. Također, postoje tipovi filmova za koje nema ekvivalent kod digitalnih fotoaparata (npr. film za infra crvenu svjetlost). Zatim, filmovi imaju mnogo veću razlučivost od digitalnih fotoaparata. Procijenjene ekvivalentne vrijednosti su:

- 35mm film ~ 19 megapiksela
- 120 film ~ 69 megapiksela
- veliki format ~ 1135 megapiksela

Za usporedbu, moderni kompaktni digitalni fotoaparati imaju do 10 megapiksela, profesionalni digitalni SLR aparati 10-17 megapiksela, a ekstremni i vrlo skupi digitalni aparati imaju do 297 megapiksela. Slike na filmu su pouzdane za dokumentaciju. Može ih se lako spremati, a na filmu se lako i pouzdano mogu uočiti sve naknadne promjene dok ne postoji računalni program koji može otkriti što je promijenjeno na digitalnoj slici.

Jedna od mana je također i količina informacija koja se sprema na medij. Naime ukoliko se fotografija sprema u raw ili PNG formatu nema gubitaka izvorne informacije, međutim takav je zapis jedne fotografije, ovisno o rezoluciji kojom se snima, izrazito velik (veličine desetak i više MB). Uobičajeno je da se takvi formati koriste za profesionalne potrebe. Za standardne fotografije koriste se algoritmi kompresije, npr. JPEG, kojim se dobivaju bitno manji zapisi (oko 1 MB), ali uz gubitak informacija.

(b) Prostori boja

Prostori boja ili prikazi boja se mogu podijeliti na nekoliko osnovnih prostora (Slika 12). To su:

1. Aditivni (RGB) - rezultanta boja dobiva se dodavanjem (miješanjem) osnovnih boja
2. Subtraktivni (CMYK) - boja se dobiva apsorpcijom osnovnih boja
3. Prilagođeni ljudskoj percepciji boja (HSV, HSL, CIELAB) - odvoje-ne kromatske komponente od intenziteta (svjetline)
4. Standardni (sRGB) - neovisni o uređajima za snimanje i prikaz, uvjetima snimanja i sl.

Svaki od tih prikaza ima svoje prednosti, nedostatke i područja primjene.

(i) RGB

RGB (red, green, blue) je osnovni prostor boja kod kojeg se miješanjem primarnih boja (crvene, zelene i plave) dobiva bijela boja i ostale boje. Jedna boja se opisuje kroz tri vrijednosti: dio crvene, dio zelene i dio plave boje. Svaki dio boje varira između 0% i 100% po kanalu. Kombinacija sva tri (R, G i B) kanala u iznosu od 0% za svaki kanal rezultira crnom bojom, a 100% vrijednosti svih kanala bijelom bojom.

Osnovna funkcija RGB prostora je prikaz slike na elektronskim uređajima – zaslonima računala, televizorima, skenerima, videokamerama, video-projektorima i digitalnim aparatima (Slika 12).

(ii) CMYK

CMYK (cyan, magenta, yellow, key - black) je prostor boja koji se koristi kod štampanja, odnosno u tisku, te se koristiti za štampanje na bijeloj podlozi. Štampači rade temeljem CMYK boja, dok npr. monitori na RGB prostoru (Slika 12).

Za razliku od RGB prostora gdje se bijela boja dobiva kombinacijom osnovnih boja, a crna je odsustvo svih boja, u CMYK prostoru je potpuno suprotno. Bijela je osnovna boja podloge, a crna se dobiva kombinacijom boja.

(iii) HSV i HSL

HSV (hue, saturation, value) i HSL (hue, saturation, luminance) upotrebljavaju se u računalnoj grafici, posebice u softveru za obradu fotografija. To su prostori koji su alternativni modeli RGB i CMYK prostorima, te imaju veći dijapazon mogućnosti koloriteta i sličniji su bojama kako ih vidi ljudsko oko (Slika 12).



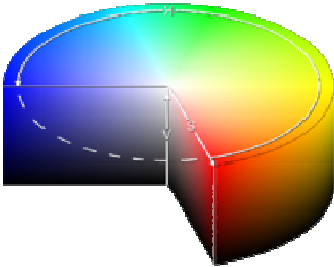
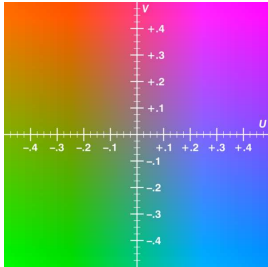
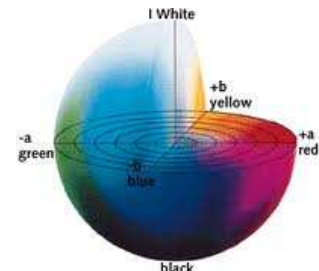
(iv) YUV

YUV je kolor kodirajući sustav koji se koristi za PAL, NTSC i SECAM analogne televizore. Uveden je da bi se mogao kombinirati s crno bijelom tehni-

kom. Y je kratica za „luma“ – svjetlinu i kontrast, dok su U i V nosioci kromatične komponente (Slika 12).

(v) CIELAB

U CIELAB prostoru boja udaljenost između bilo koje dvije boje u prostoru odgovara osjetilnoj blizini te dvije boje. Kao referentni prostor boja većinom se koristi trodimenzionalni CIELAB prostor boja, te je prihvaćen kao standard za mjerenje i uspoređivanje boja u grafičkoj industriji (Slika 12).

	
RGB	CMYK
	
HSV	YUV
	
CIELAB	

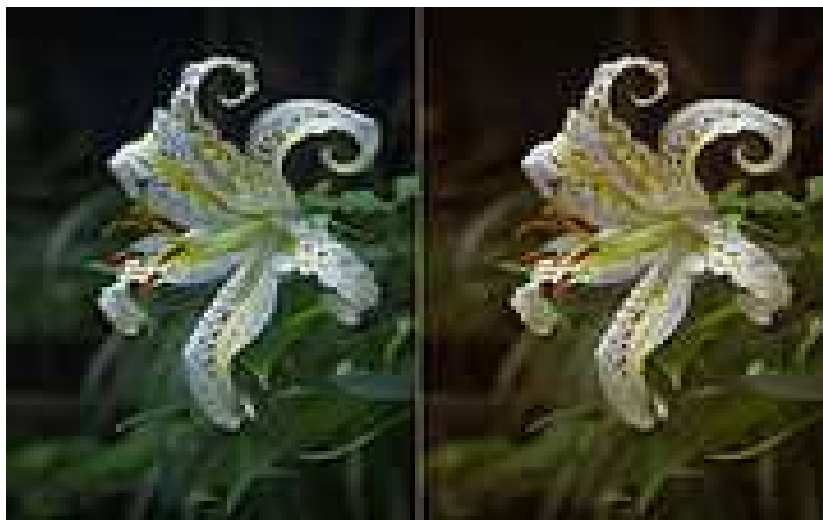
Slika 12 Prostori boja

(c) Postupci korekcije digitalne fotografije

Jedna od mogućnosti ljudskog vida je sustavna percepcija prizora, odnosno konstantno prepoznavanje boja, pod različitim uvjetima osvjetljenja. Dakle postoji jedna konstanta prepoznavanja koloriteta. Navedeno se ne može uvijek postići kod snimanja digitalnim ili običnim fotoaparatom, budući da zapis boja bitno ovisi o osvjetljenju kod snimanja. Tako da zapravo boje na digitalnoj fotografiji ne moraju uvijek odgovarati realnim bojama, već se mogu prikazati u različitim rasponima koloriteta. Navedene promjene se opisuju kao pomak u određeni dio spektra boja (pomak u plavo, pomak u crveno,...). Navedene promjene se najlakše vide u bijeloj boji koja se kod takvih fotografija prikazuje kao plavkasta, zelenkasta, žućkasta, crvenkasta itd. Navedeni pomaci u spektru praktički onemogućuju adekvatnu analizu tkiva rane, tako da postoji potreba za računalnom korekcijom takve slike, odnosno korekcijom boja i približavanjem što je više moguće realnim bojama.

(i) korekcija bijele boje (*white balance*)

Korekcija bijele boje „white balance“ („neutral balance“, „gray balance“) je postupak kojim se podešavaju osnovne – primarne boje (crvena, zelena, plava) u cilju dobivanja boja na slici što je moguće sličnijim originalu (Slika 13).

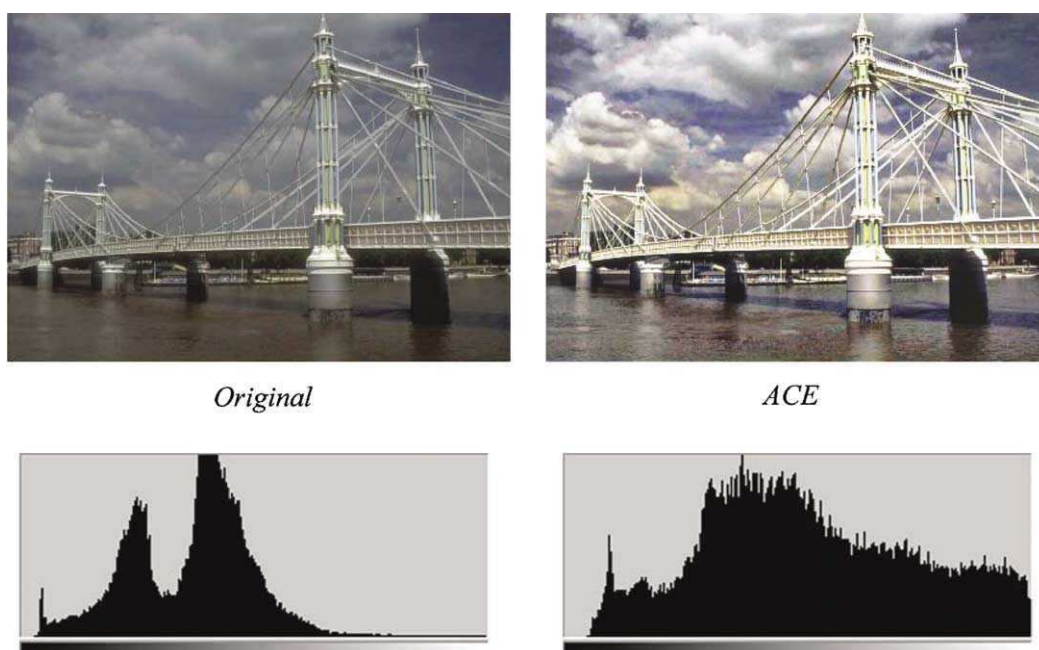


Slika 13 Korekcija boje

Suvremeni digitalni aparati imaju već ugrađenu mogućnost automatske korekcije boje s već predefiniranim parametrima za okolinu (sunčano, oblačno, sumrak, sobno svjetlo,...)

(ii) Automatic Color Equalisation

Rizzi i autori opisali su novi algoritam opće i lokalne korekcije boja koji su nazvali ACE (Automatic Color Equalisation).⁽¹⁸⁾ Algoritam se bazira na izjednačavanju histograma intenziteta fotografije (Slika 14).

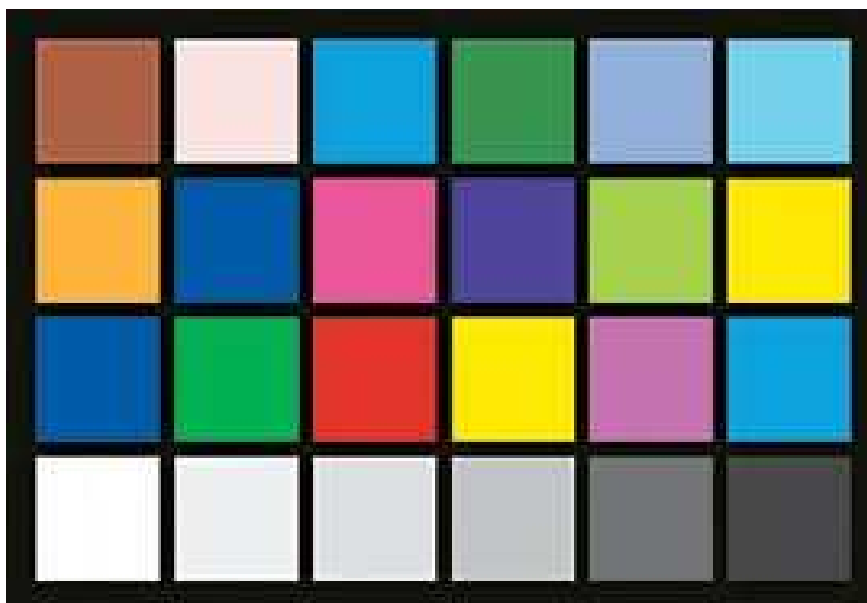


Slika 14 Primjer ACE korekcije fotografije

(iii) Korekcija fotografije korištenjem predloška s referentnim bojama

Slike rane snimljene istim fotoaparatom i istim postavkama, neposredno jedna za drugom, normalno rezultiraju laganim razlikama u slikama. Te se razlike povećavaju ukoliko postoje razlike o jačini i vrsti svjetla u prostoriji, ukoliko su fotoaparati različiti i ukoliko su postavljene drugačije postavke fotoaparata. Zbog toga je prikaz slike loš. To može biti manje značajno ukoliko je fotografija

snimljena samo u cilju dokumentacije, međutim kada fotografija postaje dio medicinske evaluacije, ili se koristi za mjerenja, to postaje izuzetno važno. ⁽⁷⁴⁻⁸⁰⁾

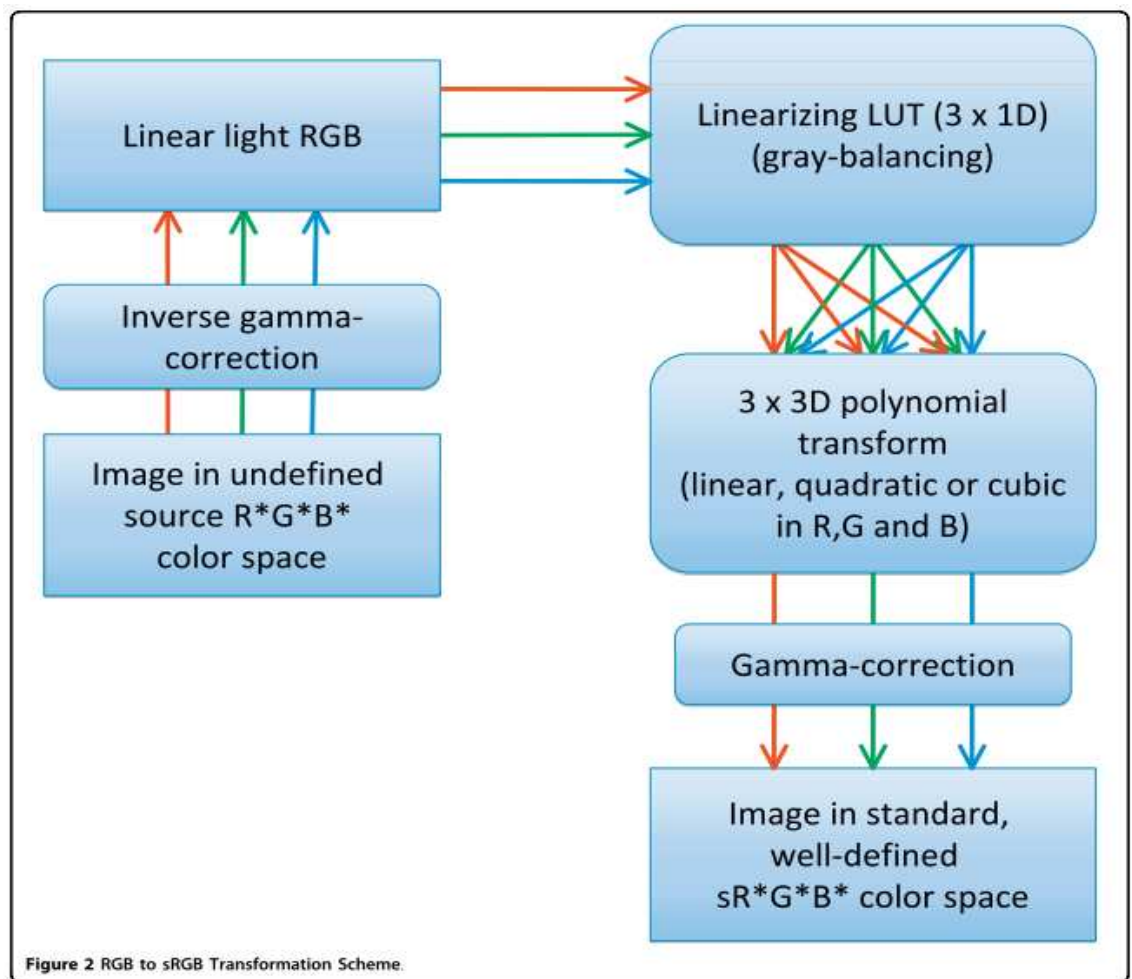


Slika 15 Color Reference Card

Ispitivanja su dokazala da fotografije napravljene komercijalnim digitalnim fotoaparatima mogu biti kalibrirane bez obzira na postavke fotoaparata i osvjetljenje, pod uvjetom da je osvjetljenje homogeno i kalibrirano pomoću predloška (Slika 15). To može biti korisno kod procjene kronične rane, budući da se rane fotografiraju često na različitim lokacijama i pod različitim svjetlosnim uvjetima.

Konkretno se predlaže transformiranje fotografije iz jednog nepoznatog prostora boja (obično RGB) u standardni, dobro definiran prostor boja (sRGB) koji omogućuje da se fotografija ispravno prikaže i da ima poznati odnos naspram CIE (Commission on Illumination) kolorimetrijski prostor boja ⁽⁷³⁾ (Slika 16).

Van Poucke i autori smatraju da je takva korekcija fundamentalni postupak koji omogućava intra - individualnu (u različitim fazama cijeljenja rane) i inter - individualnu (karakteristike) komparaciju digitalnih fotografija cijeljenja kroničnih rana. ⁽⁷³⁾ Implementacija tog koraka u ispitivanju i procjeni karakteristika rane unaprijediti će znanstvene standarde u istraživanjima u toj oblasti. ⁽⁸²⁾



Slika 16 Transformacija boja

1.05 Pregled postupaka dokumentacije i mjerenja veličine kronične rane

Procjena rane predstavlja inicijalni korak u liječenju kronične rane. Metode mjerenja rane imaju važnu ulogu u točnoj dijagnozi i adekvatnom tretmanu kroničnih rana, osobito sporo i teško cijelećih rana.⁽¹⁹⁾

Pogoršanje ili napredovanje rane rezultanta je kompleksnih fizioloških procesa koji se odigravaju na molekularnom i staničnom nivou s krajnjim rezultatom koji je vidljiv prostim okom. Osnovno pitanje koje se nameće kod liječenja rane je da li postoje promjene kod rane tijekom liječenja, odnosno da li je rana ista, da li se pogoršava, ili postoji napredak u cijeljenju. Jedna od mogućnosti odgovora na to pitanje je mjerenje određenih parametara rane.^(20,21) Upravo iz tih razloga postoji potreba za uniformnim, standardiziranim, dobro etabliranim postupkom procjene rane koji će koristiti neinvazivno mjerenje rane u cilju identifikacije strategije liječenja, odrediti odgovarajući standard za tretman i procjenu napretka u liječenju.^(19,22)

Mjerenje rane ima nekoliko ciljeva: omogućiti objektivnost u procjeni tijeka cijeljenja rane, zabilježiti svaku promjenu veličine i tkiva u rani budući da ista možda zahtijeva promjenu terapije ili reevaluaciju postupaka, dati relevantne podatke o tijeku liječenja rane, kako liječniku tako i bolesniku, pomoći u „cost benefitu“ liječenja i poboljšati komunikaciju između liječnika i bolesnika.⁽⁵⁵⁾ Također bi trebalo omogućiti točno i precizno dobivanje podataka koji se mogu spremati i naknadno ponovno pregledavati i komparirati, omogućiti pohranu podataka o rani u vizualnom i grafičkom obliku koji se mogu lako spremati u bilo koji dokument, omogućiti lagano ponovno uzimanje podataka iz baze za komparaciju metoda i uspjeha liječenja i stvoriti standardnu bazu podataka o bolesniku.⁽²³⁾

Najjednostavniji postupak dokumentacije kronične rane i tijeka liječenja je fotografiranje rane, te unošenje podataka o rani (izgled, količina i vrsta eksudata, boja, miris,...) u predviđeni protokol.⁽²⁴⁾ Tim se postupkom dobivaju određeni podaci o rani, no radi se o subjektivnim, aproksimativnim procjenama rane, a bez relevantnih objektivnih, mjerljivih i komparabilnih podataka. Greške u subjektivnoj procjeni površine i zastupljenosti tkiva iznose i više od 33 % ⁽⁵⁾ (Slika 17).



- **Granulacije = ?**
- **Fibrin = ?**
- **Nekroze = ?**
- **Površina = ?**

7 Subjektivna procjena vrste i zastupljenosti tkiva

Do unazad nekoliko godina smatralo se da je mogućnost objektivnog i točnog mjerenja veličine rane ključna u dokumentiranju i praćenju napretka cijeljenja rane.^(23,25,26) Osim veličine rane predlagani su i drugi indikatori cijeljenja kao npr. transkutano mjerenje parcijalnog tlaka kisika⁽²⁷⁾, mjerenje Ph rane⁽²³⁾, kao i razna biokemijska mjerenja sekreta rane.⁽²⁸⁾ Svi navedeni postupci nisu dali adekvatnu i upotrebljivu metodu kojom bi se jednostavno, brzo i točno mogao dobiti uvid u tijek cijeljenja rane. Objektivna analiza kronične rane trebala bi osim podataka o veličini rane dati i podatke o vrsti tkiva u rani, budući da je vrsta tkiva u rani često puno važnija od površine rane. Rana obično ima nejednoliku mješavinu žućkastih fibrinskih naslaga, crnog nekrotičnog tkiva i crvenkastog granulacijskog tkiva, i međusobni odnosi, odnosno postoci zastupljenosti, su značajan determinirajući čimbenik u cijeljenju rane.⁽²⁹⁾

Prve analize kronične rane bazirale su se samo na veličini rane, odnosno jednostavnom mjerenju duljine i širine rane, te aproksimativnom izračunavanju površine. Za mjerenje i izračunavanje površine rane korišteni su ravnala (Slika 18) ili transparentne folije ⁽¹⁶⁾ (Slika 19).



Slika 18 Mjerenje pomoću ravnala



Slika 19 Mjerenje pomoću transparentne folije

Najjednostavnija metoda je mjerenje najšireg i najužeg promjera rane pomoću običnog ravnala, te se na temelju dobivenih izmjera vršila procjena površine rane. Radi se o metodi koja može samo relativno točno dati podatak o promjeru i opsegu rane, površina se aproksimativno izračunava, a dobiveni podaci ne daju nikakvu korisnu informaciju o stanju rane i vrsti tkiva u rani. Osim toga tehnika mjerenja rane pomoću ravnala ima tendenciju precjenjivanja aktualne veličine rane i do 44%, te se mogućnosti mjerenja smanjuju proporcionalno s veličinom rane.⁽²⁵⁾ Kantor i suradnici navode korelaciju između širine i visine rane te izračunate površine na temelju formule za izračunavanje elipse uporabom Pearson-ovih, Spearman-ovih i Kendall-ovih korelacijskih koeficijenata ($p < 0.001$).^(30,31)

U cilju praćenja tijeka cijeljenja kompariran je međusobni odnos tijeka cijeljenja rane i površine rane, te je preporučeno je „linearni parametar liječenja“ (formula 1) kao standardni parametar cijeljenja u dvije dimenzije.⁽³²⁾

$$d = \frac{\Delta A}{p_{avg}} \quad (1)$$

U ovoj jednadžbi ΔA predstavlja promjene u površini rane između dva uzastopna klinička mjerenja ($\Delta A = A_2 - A_1$), a p_{avg} prosjek opsega (perimetra) rane izmjerenog u dva mjerenja ($p_{avg} = (p_1 + p_2)/2$). Kada se navedeno unese u prvotnu jednadžbu dobivamo jednadžbu linearnog parametra liječenja (formula 2):

$$d = 2 \times \frac{A_2 - A_1}{p_1 + p_2} \quad (2)$$

Slijedeća je, i danas još uvijek najviše rasprostranjena, metoda dokumentacije rane pomoću transparentne plastične folije koja se postavlja na ranu, te se rubovi rane ocrtavaju pomoću flomastera. Na foliji postoji centimetarski ili milimetarski raster, odnosno cijela je folija podijeljena horizontalnim i vertikalnim linijama u kvadratiće duljine stranice 1 cm, odnosno 1 mm. Nakon što se ocrtaju rubovi rane izbroje se kvadratići unutar ocrtanog područja, te se tako dobije, opet aproksimativna, površina rane u cm^2 . Osim toga ta metoda ima i dva značajna rizika, a to su mogućnost oštećenja tkiva u rani i rizik kontaminacije površine rane. Osim tih potencijalnih rizika postoje i nedostaci takve metode, a to su da metoda zahtijeva dosta vremena za izračunavanje površine⁽²⁵⁾, te da metode ne daju nikakve druge informacije o rani osim površine. Prednost takve metode je da se ocrтана folija lako može spremiti u povijest bolesti bolesnika zajedno s ostalom medicinskom dokumentacijom.

Zbog ograničenja prethodno navedenih metoda, uvedene su metode nekontaktnog mjerenja bazirane na fotografiji rane. Te su metode u prednosti pred kontaktnim metodama u tome što ne zahtijevaju direktni kontakt s ranom, tako da se na taj način eliminiraju rizici koji postoje kod kontaktnih metoda.

Inicijalna nekontaktna metoda bila je fotografiranje rane u crno-bijeloj tehnici. Rajbhabdari i suradnici opisuju izračunavanje površine rane temeljem crno-bijele fotografije uporabom Design CAD 97 softvera.⁽⁶⁾

Rađene su i komparativne studije između mjerenja površine rane kontaktnim metodama i mjerenja na temelju fotografije. U svom radu Griffin i suradnici navode da nema signifikantne razlike između izračunavanje površine pomoću

kontaktne metode i na temelju fotografije, te sugeriraju da je metoda pomoću transparentne folije jeftinija, brža i ne zahtijeva nikakvu opremu.⁽³³⁾ Međutim u njihovoj studiji ispitivani su ulkusi promjera manjeg od 10 cm², a kod takve veličine rane svi se autori slažu da nema signifikantne razlike u metodama. Osim toga studija je rađena 1993.god., dakle u vrijeme kada nisu postojali digitalni fotoaparati već se koristio klasični fotoaparat i klasični film, a i računala nisu bila jeftina i lako dostupna.

Gethin i suradnici također su ispitivali da li postoji signifikantna razlika između izračunavanja površine s te dvije metode.⁽⁹⁾ Analizirano je 50 rana, od toga 25 većih od 10 cm² a 35 manjih od 10 cm². Kod skupine rana manjih od 10 cm² razlika između metoda iznosila je između -1,2 do 1,3 cm². Razlika nije bila signifikantna (p=0.330). Kod rana većih od 10 cm² razlika u izračunu površine iznosila je od -2,3 do 2,4 cm². Kod tih rana je postojala signifikantna razlika u mjerenjima (p=0.008). U zaključku se navodi da izračunavanje površine većih rana na temelju fotografije nije precizno. Slično navode i drugi autori.⁽²⁵⁾ Naravno da je razlog tome postojanje prirodne zakrivljenosti ljudskog tijela, tako da 2D slika ne prikazuje precizno površinu rane.

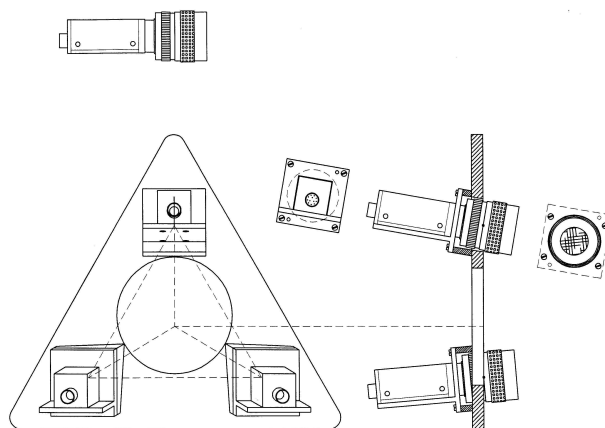
Liu i suradnici su prikazali mjerenje cjelokupne površine ulkusa kod jednog dijabetičkog stopala pomoću lasera i zakrivljene mape.⁽²⁾ U zaključku navode da bi takva metoda mjerenja površine gdje se uzimaju topografske vrijednosti mogla biti korisna metoda u mjerenju površine rane.

Osim postupaka kojim se mjeri i izračunava površine rane, postoje i metode mjerenja i izračunavanja volumena rane.

Plassman i suradnici usporedili su tri različite metode mjerenja volumena rane.⁽³⁴⁾ Usporedili su metodu mjerenja volumena pomoću ispunjavanja rane fiziološkom otopinom, ispunjavanje rane specijalnom masom kojom su napravili kalup rane i softverskom metodom baziranom na fotografiji i tehnici strukturiranog svijetla. Standardna devijacija kod mjerenja pomoću fiziološke otopine iznosila je između 9% i 18%, kod pravljenja kalupa rane između 5% i 16%, a kod softverske analize između 3% i 15%. Rezultati su ukazivali da mjerenje volumena pomoću softverske metode daje najbolje ponovljive rezultate uz minimal-

ne subjektivne greške, ali metoda nije prikladna za rane s podminiranim rubovima, duboke rane, a također niti za velike rane.

Boersma i autori razvili su metodu izračunavanja volumena rane na temelju fotografija snimljenih pomoću tri videokamere ⁽³⁵⁾ (Slika 20).



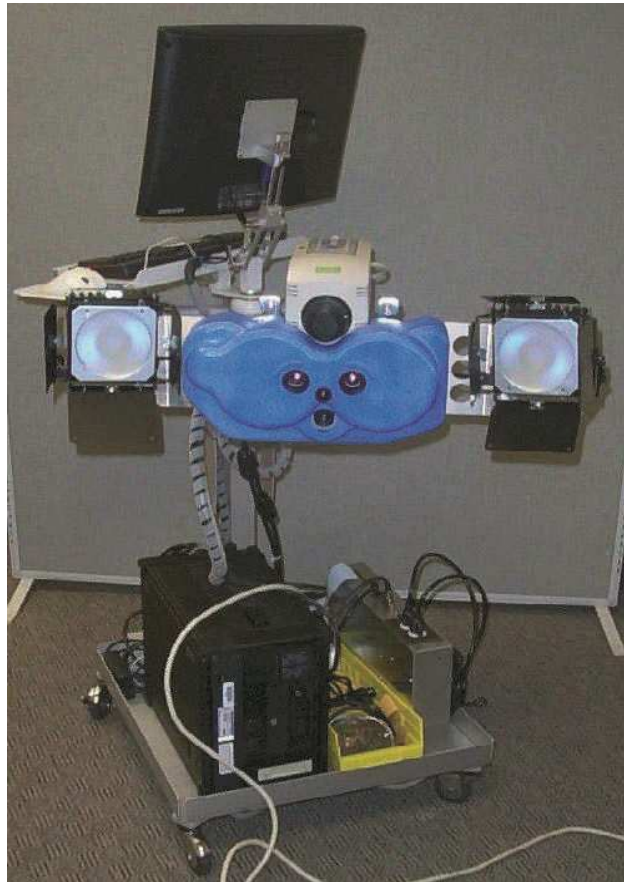
Slika 20 Shematski prikaz sistema s tri kamere

Kroushop i autori u svom radu iz 2002 opisuju metodu analize rane pomoću posebnog aparata koji je kombinacija digitalnog aparata i lasera.⁽¹⁶⁾ Aparat se sastoji od digitalnog aparata i četiri 3,0 mW crvenih laserskih dioda koje su postavljene tako da laserska zraka prolazi kroz otvor promjena 0.026 inch-a i rešetku koja na površinu rane projicira 16 točaka. Nakon slikanja digitalni se zapis softverski obrađuje, te se na temelju distorzije laserske točke na površini rane procjenjuje površina i volumen rane.

Lubeley i autori opisuju metodu mjerenja volumena rane pomoću digitalnog fotoaparata u kombinaciji s minijaturnim laserskim projektorom od 6.9 mW koji se koristi za prikupljanje 3D podataka. Dobiveni podaci obrađivani su softverom baziranim na QT framework-u.⁽³⁶⁾

Jedna od metoda je i stereofotometrija gdje se s pomoću dvije kamere snima rana i vrši računalna 3D rekonstrukcija. Takve metode su skupe, zahtjevne i zahtijevaju posebnu obuku, tako da nisu prihvatljive za klasičnu kliničku uporabu.⁽²⁵⁾

Predložene su i kompleksne metode mjerenja koje, s jedne strane daju dobar uvid u tijek cijeljenja rane, međutim s druge strane, nisu primjenjive u standardnim uvjetima zbog kompleksnosti i cijene aparature. Tako Chen i autori opisuju aparaturu koja se sastoji od jedne infracrvene kamere za radiometrijski prikaz, dvije monokromatske kamere za stereo hiperspektralni prikaz i jedne kamere u boji za dobivanje slike rane⁽³⁷⁾ (slika 21).



Slika 21 Sistem za stereometriju

U radu opisuju samu tehniku aparature i postupke obrade, međutim ne navode rezultate s ranama.

U sadašnje vrijeme glavni je cilj istraživanje novih metoda mjerenja kronične rane napraviti sustav pomoću kojeg će se moći objektivno, kvantitativno i kvalitativno evaluirati status rana na jednostavan način. Istražuju se mogućnosti evaluacije rane na temelju fotografije, ultrazvuka, laser dopplera, transkutane oksimetrije, mjerenja Ph vrijednosti i magnetne rezonance.^(38,39)

Za napomenuti je da sve dosadašnje opisane metode mjerenja imaju nekoliko nedostataka, a to su da nema metode koja će točno odrediti epitelizaciju, posebice ako se radi o „otočićima“ epitelizacije unutar rane, te da se niti jednom metodom ne može analizirati dio rane koja je podminirana, odnosno ako posto-

je podminirani rubovi rane. Također se mora i napomenuti da niti jedna metoda nije potpuno objektivna ukoliko je uključena i subjektivna procjena.⁽⁴⁰⁾

1.06 Pregled postupaka analize tkiva u kroničnoj rani

Unatrag 6 - 7 godina započeli su pokušaji analize tkiva u kroničnoj rani na temelju fotografije rane. Naime poznata je činjenica da je vrsta tkiva u rani, i njihov međusobni odnos, važniji čimbenik u procjeni kvalitete rane i procjeni cijeljenja rane, nego samo površina rane.^(29,41, 42)

Iz tih razloga, kao i tehnološkog napretka – razvoj digitalnih aparata, brzine, pristupačnosti i zastupljenosti osobnih računala, razvoj računalnih programa za obradu i optimizaciju digitalne fotografije (Adobe, Corel, Microsoft,...) – započeta su i istraživanja na tom planu.

Postoji više radova koji se baziraju na analizi fotografije rane u boji.

Herbin i suradnici analizirali su fotografije arteficialno učinjenih plikova na podlaktici kod 8 dobrovoljaca, te su iste analizirane tijekom 12 dana. Plikovi su slikani s bijelim predloškom koji su koristili kao geometrijsku referencu i referencu boje pomoću koje su bile sve fotografije korigirane te su analizirali indeks boje. Radi se o jednostavnoj metodi koja nije primjenjiva kod kompleksnih rana.

Anqvist i suradnici su 1988. god. eksperimentirali s polu automatskom klasifikacijom ulkusa. Ulkusi su fotografirani filmom u boji s klasičnim fotoaparatom i okruglim flešom pod kutom od 30 stupnjeva da se maksimalno smanji refleksija od fleša. Potom su fotografije digitalizirane u 24 bitnu RGB sliku. Tkivo rane su podijelili u crno – nekroze, žuto – fibrin i crveno – granulacije, i četvrtu grupu bijelo – neklasificirano tkivo, odnosno vidljivi refleksi fleša. Radi se o poluautomatskoj metodi budući da je iskusan ispitivač morao ručno označiti granice pojedinih boja pomoću miša na računalu.

Jones i Plassman su 1995.god. razvili metodu poznatu kao MAWIS (Measurement of Area and Volume Instrument) za mjerenje dimenzije rane. Metoda se sastojala od dvije slike rane koja je bila osvijetljena s kolor kodiranim strukturiranim svjetlom. Kao standard za bijelu boju upotrijebili su predložak – magnezijevu pločicu. Mjerili su šest parametara – R, G, B, intenzitet, hue, saturaciju i intenzitet sive boje. Zaključili su da se na temelju 1D histograma može samo djelomično dobiti segmentacija, dok se uporabom 3D histograma može bolje odrediti volumen rane.⁽⁴³⁾

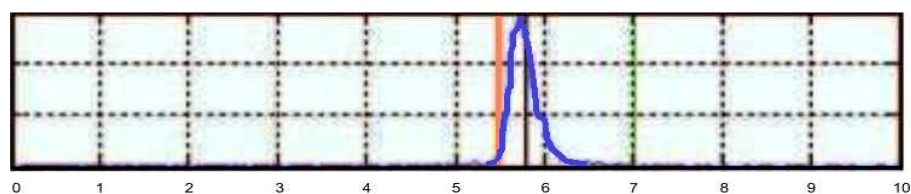
Mekkes i suradnici iste su godine također pokušali pomoću fotografije rane u boji učiniti analizu kronične rane. Dokazali su da je za dobru interpretaciju rane značajnija boja rane nego njena veličina. Mjerili su crnu i žutu boju, te crvenu boju. Cilj im je bio napraviti automatski računalni postupak koji bi se mogao koristiti kao zlatni standard za analizu rane temeljem boje rane. Ranu su slikali video kamerom u RGB tehnici. Koristili su dva polarizirana filtera u cilju smanjivanja nepoželjne refleksije. Sistem su kalibrirali temeljem kliničkog raspoznavanja vrste tkiva u rani. Pronašli su da su klasteri u RGB prostoru za određenu vrstu tkiva formirani kao iregularno ograničen 3D oblak, te da jednostavno raspoređivanje duž R, G i B osi ne može pomoći u segmentaciji slike u te tri vrste tkiva, te su iz tih razloga napravili veliku klasifikacijsku tablicu boja za svaku vrstu tkiva posebice. Također su smatrali da se temeljem boje ne može automatski odrediti granica između rane i zdrave kože, odnosno novonastale epitelizacije.⁽⁴⁴⁾

Oduncu i autori opisuju metodu analize temeljenu na HSL prostoru deriviranom iz RGB slike a rane su klasificirali u 5 skupina u ovisnosti o postotku fibrinskog tkiva.⁽⁴⁵⁾ U zaključku navode da bi se HSL tehnika mogla razviti u objektivnu metodu analize tkiva, no da su potrebna daljnja istraživanja i studije.

Serrano i suradnici razvili su 2005. god. program za prepoznavanje i klasifikaciju dubine opekline na temelju fotografije rane. Na slici ispitivač određuje mjesto opekline, te program vrši segmentacija tog područja i ekstrahira 6 boja i teksturu, te na temelju toga vrši klasifikaciju. Testirano je 35 slika i prepoznavanje je bilo uspješno u 88,6% slučajeva.⁽⁴⁶⁾

Shai i suradnici opisuju postupak analize vrste tkiva u rani na temelju digitalne fotografije u boji. Rane su klasificirali u 10 stupnjeva, gdje je 1. stupanj predstavljao najnečistiju ranu, a 10. stupanj optimalnu crvenu ranu. U radu su koristili 14 digitalnih fotografija koje su dermatolozi klasificirali u jedan od navedenih stupnjeva. Idealnu crvenu boju čiste rane (10. stupanj) determinirali su u CMYK standardu s vrijednostima 20-94-87-12, a nečistu ranu (1. stupanj) žutom bojom vrijednosti 0-0-70-5. Boje navedenih vrijednosti stavljene su na predložak zajedno s referentnom zelenom i crnom bojom, a koji se stavljao uz ranu prilikom slikanja. Na slici su ručno označili granice rane, a RGB vrijednosti slike

transformirali su u HSI vrijednosti. Ranu su analizirali na temelju hue vrijednosti (crvena je bila 0st, zelena 120 st a plava 240 st) prikazanim u histogramu. Računalni program je automatski izračunao srednju boju u rani, i na temelju te srednje vrijednosti svrstao ranu u jedan od 10 stupnjeva ⁽⁴¹⁾(Slika 22).



Slika 22 Hue saturacija u histogramu

Također postoje i pokušaji izračunavanja i površine i volumena rane temeljem fotografije rane. Wannous i suradnici opisali su postupak 3D analize i analizu boje rane temeljem digitalne fotografije u sklopu ESCALE (ESCarre Analyse Lisibilite Evaluation) projekta.⁽⁵⁾ Rana je slikana s dvije različite pozicije s razmakom od $15^0 - 30^0$. Vrsta tkiva se komparirala s bazom podataka gdje su medicinski stručnjaci klasificirali na temelju fotografija vrste tkiva (granulacije, fibrin, nekroze, zdravo tkivo). Dobivene fotografije obrađene su u dva sustava – 3D modelu rekonstrukcije i segmentaciji slike. Greške u analizi tkiva bile su iste kao i kod procjene od dva kliničara – 12% za granulacije, 27% za fibrinsko tkivo i 33% za nekroze. U zaključku navode da kombinacija 3D tehnike i segmentacije daje bolju klasifikaciju tkiva obzirom da se analizira trodimenzionalna površina rane.

Slijedeći opisani način je pomoću digitalnog fotoaparata u kombinaciji s dva lasera. Sistem je nazvan MAVIS (**M**asurement of **A**rea and **V**olume **I**nstrument **S**ystem). Navedenim postupkom greška u proračunu volumena iznosi oko 5%.

Osim u analizi rane, segmentacija digitalne fotografije koristi se i u drugim granama medicine. Tako npr. postoje računalni programi za detekciju eksudata i bijelih točaka na digitalnoj fotografiji fundusa oka, detekciju dijabetičke retinopatije, detekciju kožnih promjena, itd.^(47,48,49,50,51)

Razvijeno je i nekoliko računalnih programa za analizu tkiva u rani, kao što su Tracer (Slika 23), W.H.A.T. (Slika 24), VeV-MD (Slika 25) i AMWIS (Sli-

ka 26). Međutim za sve je tipično da se ručno moraju označiti područja na fotografiji, odnosno ocrtati određeno tkivo u rani, te se na temelju tog ocrtavanja izračunava površina ocrtanog dijela fotografije. Niti jedan od tih programa nema mogućnost automatskog prepoznavanja vrste tkiva u rani.



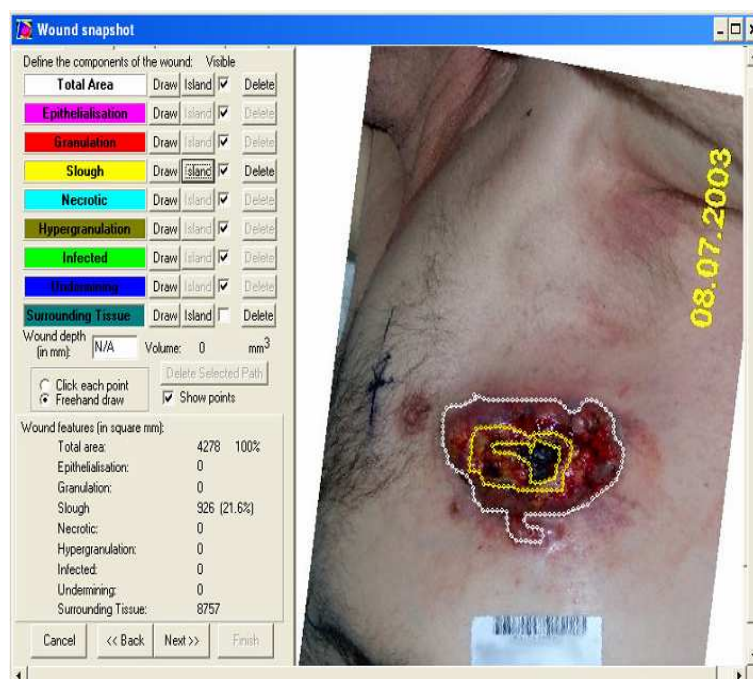
Slika 23 Tracer



Slika 24 W.H.A.T.



Slika 25 VeV MD measurement documentation



Slika 26 AMWIS

1.07 Klinimetrija

U novije doba raste tendencija izrade i analize raznih postupaka i metoda u skladu s klinimetričkim načelima. Klinimetrija je metodološka disciplina koja se fokusira na mjerenja u kliničkoj medicini i bazira se na kvantitativnim metodama sakupljanja i analize komparativnih podataka.^(19,52) Nove metode i postupci mjerenja, ukoliko ne postoji „zlatni standard“, potrebno je evaluirati na temelju klinimetrijskih postulata. Naime, ukoliko postoji „zlatni standard“, a što bi u ovom slučaju trebao biti skup digitalnih fotografija s označenim vrstama tkiva, nove metode i postupci bi se trebali komparirati s rezultatima „zlatnog standarda“. U slučaju da takav standard ne postoji, a za sada ga nema, najbolja je komparacija temeljem sintezne validacije.⁽⁵²⁾

Fette u svom radu iz 2006. godine klinimetrički analizira različite tehnike mjerenja rane, te u zaključku navodi da su potrebna daljnja istraživanja koja bi bila u skladu s klinimetričkim postulatima, posebice u analizi tkiva u rani i kontroli infekcije.⁽¹⁹⁾

Postoji nekoliko osnovnih regula koja se moraju ispuniti u klinimetriji, a to su:⁽¹⁹⁾

- Validity (valjanost) – da li postupak mjeri ono što se je htjelo mjeriti?
- Accuracy (preciznost) – da li su podaci ispravno i precizno prikupljeni?
- Reliability and consistency (pouzdanost i dosljednost) – da li se mjerenja istog objekta od strane dva ispitivača signifikantno razlikuju?
- Reproducibility (ponovljivost) - da li ponovljena mjerenja daju iste rezultate?
- Usability (uporabljivost) – da li korisnik smatra da se radi o prikladnoj, komfornoj, efikasnoj i lako upotrebljivoj metodi, instrumentu i sl.?

U suvremenoj medicini važnost klinimetrije se stalno povećava iz nekoliko razloga. Kao prvo, „evidence-based“ medicina zahtijeva da klinički postupci budu empirijski dokazani, a što zahtijeva mjerenje rezultata. Kao drugo, zbog visokih standarda u medicini, vrijednosti dijagnostičkih testova i postupaka evaluiraju se sve preciznijim vrijednostima.

Dakle, ukoliko želimo uvesti nove metode kojima bi pokazali napredak u liječenju, naša mjerenja moraju detektirati detaljnije promjene. I kao zadnje, stalni tehnološki napredak praktički svakodnevno donosi nove mogućnosti, detaljniju analizu, fotografije s više detalja, itd. Iz tih razloga svaki novi postupak, metoda, instrument, pa tako i računalni program, zahtijeva kritičku evaluaciju kliničkih karakteristika, i procjenu važnosti za postavljanje dijagnoze, prognoze ili izbora liječenja.⁽⁵²⁾

1.08 Računalni program za razvrstavanje tkiva u kategorije

Prof.dr.sc. Davor AntoniĆ razvio je algoritam klasifikacije tkiva temeljem digitalne fotografije rane i implementirao ga kao računalni program testiran u ovoj disertaciji. ⁽⁸⁹⁻⁹²⁾ Algoritam klasifikacije tkiva baziran je na Bayesovu klasifikatoru, formuliranom na temelju poznatih uzoraka rane. Uzorke fotografija vrste tkiva korištene za učenje odabrao sam iz izabranih fotografija različitih rana. Važno je napomenuti da su za učenje klasifikatora korištene različite fotografije od fotografija kojima je provedeno vrednovanje u poglavlju Materijali i metode.

Algoritam učenja temeljem odabranih uzoraka izračunava parametre statističke distribucije za različite vrste tkiva u trodimenzionalnom prostoru boja. ^(50,54) Da bi klasificirao točku nepoznate rane, program proračunava vrijednosti funkcije gustoće vjerojatnosti za svaku statističku distribuciju (za svaki mogući tip tkiva), te točku slike razvrstava u grupu za koju funkcija gustoće vjerojatnosti ima najveću vrijednost. Taj se postupak ponavlja za svaku točku analiziranog dijela slike rane.

Svaka točka snimljene slike prikazana je s tri komponente boje koje predstavljaju intenzitet crvene (R), zelene (G) i plave (B) komponente boje. Premda je RGB prikaz prikladan za unos i reprodukciju slika (koriste ga kamere i monitori), nije prihvatljiv za računalnu analizu slike zbog međusobne zavisnosti komponenta boje. Zbog toga je slika transformirana u trodimenzionalni prostor boja s nezavisnim komponentama, koji separira akromatsku komponentu (svjetlina) od kromatske komponente koja se koristi za definiciju boje. Takav pristup omogućuje segmentaciju slike na temelju boja uz smanjenje utjecaja osvjetljenja u transformiranom prostoru boja.

Cilj istraživanja

Iako je veličina rane važan čimbenik na temelju kojeg se može procijenjivati uspješnost liječenja, odnosno napredak u cijeljenju rane^(23,25,26), nije jedini i najvažniji parametar za procjenu. Daleko je važnije koja se vrsta tkiva nalazi u rani i u kojim su međusobnim postotnim odnosima zastupljenosti.^(29,41) U kroničnoj rani mogu postojati tri vrste tkiva, i to nekrotično tkivo, fibrinsko tkivo i fibrinske naslage, te granulacijsko tkivo. Navedena tkiva se prema koloritu mogu u grubo podijeliti u tri skupine boja : granulacije – crvene boje, fibrin – žute boje i nekroze – crne i tamno smeđe boje.

Međutim, treba naglasiti da crvena boja ujedno ne znači i da se radi o „zdravom“ granulacijskom tkivu.⁽⁴⁵⁾ Naime granulacijsko tkivo može biti prekriveno tankim slojem fibrinskih naslaga a što se vizualno prezentira u raznim nijansama svijetlo crvene i roza boje.

Izuzetno je važno točno procijeniti u kojoj se fazi nalazi kronična rana. Kronična rana može biti „čista“ ili „nečista“. Potrebno je točno definirati spektar granica između čiste i nečiste rane budući da se postupci liječenja bitno razlikuju. Optimalni tretman za čistu ranu može biti od lokalne uporabe faktora rasta, prekrivanja rane kožnim transplantatima, pa do tkivnog inženjeringa (kožni ekvivalentni, umjetno uzgojena koža). S druge strane, za nečistu ranu se preporučuju primarno postupci koji će ranu očistiti i dovesti u fazu čiste rane. Ti postupci uključuju sistemsku primjenu antibiotika, hidrogelove (za autolitički debridement), kirurške debridemente, spektar različitih potpornih obloga, te druge postupke kao što su hiperbarična oksigenoterapija, uporaba terapije negativnim tlakom, itd.^(8,10,11,12,15,41,24,53)

Da bi se točno procijenio status rane, a time i adekvatno izabrala terapija, potrebno je precizno odrediti vrste tkiva u rani kao i njihov međusobni postotni odnos. Također je bitno reducirati ljudski faktor u procjeni rane. Određivanje parametara kao što je izgled površine rane mora biti u cijelosti automatiziran u cilju postizanja pune objektivnosti i mogućnosti komparacije. Naime kvaliteta subjektivne procjene i mjerenja ovisi o iskustvu ispitivača, kvaliteti uzorka i koli-

čini pažnje uložene kod mjerenja, dakle subjektivitetu, a što se mora maksimalno eliminirati ukoliko se žele poštivati klinimetrička načela, stoga će se izrada algoritma prepoznavanja uzoraka, kao i završeni računalni program bazirati na poštivanju klinimetričkih postulata.

U cilju eliminacije subjektivnog faktora u procjeni parametara rane potrebna je objektivna metoda kojom će se na jednostavan, brz i lako uporabljiv način, odrediti točan postotak zastupljenosti vrste tkiva u rani. Iz tih razloga predložio sam novi postupak kojim će se objektivno moći analizirati kronične rane, odnosno vrednovati točnost klasifikacije tkiva u rani. Time se omogućuje objektivizacija tijeka liječenja i objektivna komparacija mnogostrukih metoda i pristupa, te uklanjanje subjektivne procjene uspješnosti liječenja. Objektivizacija napretka u cijeljenju rane omogućuje komparaciju različitih metoda, adekvatnu daljnju terapiju, pravovremenu promjenu pristupa liječenja, te u krajnjem slučaju skraćivanje tijeka liječenja i smanjenje troškova liječenja.

Primarni je cilj ove doktorske disertacije izrada slikovne baze podataka o vrstima tkiva u kroničnoj rani koja će predstavljati „zlatni standard“ za procjenu točnosti postupaka za analizu tkiva u rani.

Sekundarni ciljevi su definiranje skupa podataka za učenje klasifikatora računalnog programa koji će na temelju fotografije rane izvršiti automatsku analizu vrste tkiva u rani i njihovog udjela u cjelokupnoj rani, te definiranje posebnog programskog modula koji će na temelju analize tkiva u rani, te dodatnih parametara kao što su količina i vrsta eksudata, te kliničkih znakova infekcije sugerirati vrstu postupaka i obloga za analiziranu ranu. Navedeno bi trebalo predstavljati značajnu pomoć nedovoljno iskusnim liječnicima u odabiru adekvatnog pristupa tretmanu kroničnih rana, te pomoć u edukaciji.

Ideja i cilj ove doktorske disertacije je ne odrediti samo područja crvene i žute boje u spektru boja, na temelju kojih bi se vrijednosti boje pojedinog piksela digitalne fotografije klasificirale u dvije grupe, već odrediti uzorke boje za svaku vrstu tkiva koja se nalazi u rani.

Hipoteza je da se na temelju vrijednosti boja može načiniti klasifikacija tkiva u jednu od tri grupe – nekrotično tkivo, fibrinsko tkivo i granulacijsko tkivo,

te da se objektivnim mjerenjem može točno determinirati vrsta i zastupljenost tkiva u odabranom setu fotografija s maksimalnom greškom od 5%.

Preliminarno ispitivanje

Inicijalno je učinjena probna analiza tipizacije tkiva u kroničnoj rani u cilju određivanja greške u procjeni i korelacije između ispitivača, a u cilju određivanja koliko je ispitivača, koliki broj uzroka i koliko mjerenja potrebno da bi rezultat bio valjan, odnosno statistički značajan na nivou $p > 0.01$. U tu svrhu odabrano je pet ispitivača koji imaju iskustva s liječenjem bolesnika s kroničnim ranama, odnosno koji se često susreću s tom problematikom, te je odabrano 30 slika koju je svaki ispitivač trebao procijeniti pet puta.

Pet ispitivača (A,B,C,D i E) odredio je za svaku sliku udio granulacijskog tkiva (G), fibrinskog tkiva (F) i nekrotskog tkiva (N). Analiza slike je rađena u vremenskim razmacima od 10 - 14 dana, da bi se maksimalno izbjegla mogućnost pamćenja prethodnog ispitivanja, te maksimalno osigurala vjerodostojnost svake analize.

1.09 Statistička obrada preliminarnih podataka

Za svih 30 uzoraka (slika) izračunati su sljedeći parametri:

1. Prosječna vrijednost
2. Standardna devijacija
3. Koeficijent varijacije (varijabilnosti)
4. Minimalna vrijednost
5. Maksimalna vrijednost
6. Interval povjerenja (confidence interval)
7. Donja granica povjerenja
8. Gornja granica povjerenja

U donjoj Tabeli (Tabela 1) prikazana je statistička obrada dobivenih podataka i izračun svih gore navedenih parametara za svakog ispitivača i svaku sliku posebno.

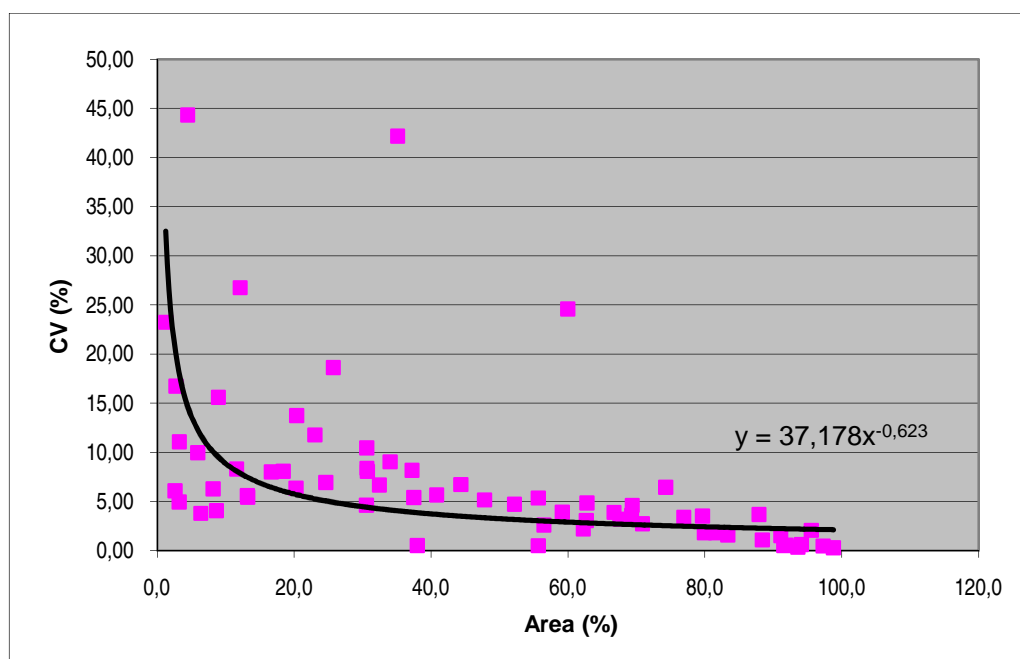
Tabela 1 Statistička analiza preliminarnih rezultata

Fotografija	Prosječna vrijednost	Standardna devijacija	Koeficijent varijacije	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost	Interval povjerenja	Donja granica povjerenja	Gornja granica povjerenja
1	16,7	1,3	8,01	15,3	18,5	1,17	15,5	17,8
	83,3	1,3	1,60	81,5	84,7	1,17	82,2	84,5
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2	34,0	3,1	9,03	29,3	37,2	2,69	31,3	36,7
	60,0	14,8	24,60	34,1	70,7	12,93	47,0	72,9
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3	47,8	2,5	5,16	44,5	50,2	2,16	45,7	50,0
	52,2	2,5	4,72	49,8	55,5	2,16	50,0	54,3
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
4	79,6	2,8	3,52	75,3	83,1	2,45	77,2	82,1
	20,4	2,8	13,75	16,9	24,7	2,45	17,9	22,8
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	8,6	0,4	4,06	8,2	9,1	0,31	8,3	8,9
	91,5	0,5	0,50	90,9	92,1	0,40	91,1	91,9
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
6	87,9	3,2	3,68	84,3	92,1	2,84	85,1	90,7
	12,1	3,2	26,75	7,9	15,7	2,84	9,3	14,9
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
7	25,7	4,8	18,62	20,6	33,4	4,20	21,5	29,9
	74,3	4,8	6,45	66,6	79,4	4,20	70,1	78,5
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
8	23,0	2,7	11,77	19,5	26,8	2,37	20,6	25,4
	76,9	2,6	3,40	73,2	80,2	2,29	74,6	79,2
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
9	70,9	1,9	2,73	68,5	73,2	1,70	69,2	72,6
	35,1	14,8	42,18	26,8	61,5	12,98	22,1	48,1
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10	20,3	1,3	6,34	19,1	22,4	1,13	19,1	21,4
	79,9	1,4	1,80	77,6	81,2	1,26	78,7	81,2

Fotografija	Prosječna vrijednost	Standardna devijacija	Koeficijent varijacije	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost	Interval povjerenja	Donja granica povjerenja	Gornja granica povjerenja
11	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	24,6	1,7	6,94	22,8	26,9	1,50	23,1	26,1
	13,2	0,7	5,60	12,0	14,0	0,65	12,5	13,8
12	62,2	1,4	2,20	60,0	63,7	1,20	61,0	63,4
	8,9	1,4	15,60	7,6	11,2	1,22	7,7	10,1
	91,1	1,4	1,53	88,8	92,4	1,22	89,9	92,3
13	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	5,9	0,6	9,96	5,3	6,8	0,51	5,4	6,4
	94,1	0,6	0,62	93,2	94,7	0,51	93,6	94,6
14	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	55,7	3,0	5,35	52,1	60,1	2,61	53,0	58,3
15	44,3	3,0	6,72	39,9	47,9	2,61	41,7	47,0
	95,6	2,0	2,06	92,3	97,6	1,72	93,8	97,3
	4,4	2,0	44,32	2,4	7,7	1,72	2,7	6,2
16	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	32,4	2,2	6,68	29,9	34,6	1,90	30,5	34,3
	67,6	2,2	3,21	65,4	70,1	1,90	65,7	69,5
17	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	40,8	2,3	5,65	38,4	43,9	2,02	38,8	42,8
	59,2	2,3	3,90	56,1	61,6	2,02	57,2	61,2
18	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	62,8	3,0	4,85	58,9	66,7	2,67	60,1	65,4
	37,2	3,0	8,17	33,3	41,1	2,67	34,6	39,9
19	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	30,7	2,5	8,05	27,8	33,3	2,17	28,5	32,9
	69,3	2,5	3,57	66,7	72,2	2,17	67,1	71,5
20	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	30,6	2,6	8,38	26,8	33,7	2,25	28,4	32,9
	66,7	2,6	3,89	63,3	70,4	2,28	64,4	69,0
21	2,6	0,2	6,08	2,4	2,8	0,14	2,5	2,7
	11,6	1,0	8,29	10,6	12,7	0,84	10,8	12,4
	88,4	1,0	1,09	87,3	89,4	0,84	87,6	89,2
22	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	6,4	0,2	3,79	6,1	6,7	0,21	6,1	6,6
	55,7	0,3	0,50	55,4	56,0	0,24	55,4	55,9
23	38,0	0,2	0,51	37,7	38,2	0,17	37,8	38,1
	18,4	1,5	8,08	16,9	20,0	1,30	17,1	19,7
	81,6	1,5	1,82	80,0	83,1	1,30	80,3	82,9
24	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	69,4	3,2	4,61	65,5	72,8	2,80	66,6	72,2
	30,6	3,2	10,46	27,2	34,5	2,81	27,8	33,4
25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	2,7	0,5	16,73	2,2	3,4	0,40	2,3	3,1
	97,3	0,5	0,47	96,6	97,8	0,40	96,9	97,7
26	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	13,2	0,7	5,44	12,5	14,1	0,63	12,6	13,8
	56,5	1,5	2,61	54,8	58,8	1,29	55,2	57,8
27	30,5	1,4	4,62	28,7	32,1	1,24	29,3	31,8
	3,2	0,4	11,07	2,9	3,8	0,31	2,9	3,5
	93,6	0,3	0,35	93,1	93,9	0,29	93,3	93,9
28	3,2	0,2	4,94	3,0	3,4	0,14	3,1	3,3
	37,5	2,0	5,40	35,5	40,1	1,77	35,7	39,3
	62,7	1,9	3,05	59,9	64,5	1,68	61,0	64,4
29	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	8,2	0,5	6,28	7,6	8,9	0,45	7,7	8,6
	91,8	0,5	0,56	91,1	92,4	0,45	91,4	92,3
30	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	1,2	0,3	23,23	0,9	1,6	0,25	1,0	1,5
	98,8	0,3	0,29	98,4	99,1	0,25	98,5	99,0
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Iz dobivenih podataka razvidno je da su ispitivači svojim kriterijima usklađeni.

Pogledamo li odnos prosječnih vrijednosti i pripadnog koeficijenta varijacije (Grafikon 1), može se vidjeti da u širokom rasponu (od 10% naviše) greška procjene blago opada, dok za male prosječne vrijednosti naglo raste, što je u skladu s očekivanjem jer je logično da se apsolutni iznos greške procjene ne treba bitno mijenjati.



Grafikon 1 Veličina greške u korelaciji s površinom

Pomoću aproksimativne funkcije $y = 37,18 x^{-0,623}$ možemo točno definirati kolika je očekivana greška u procjeni udjela tkiva u ovisnosti o veličini uzorka, odnosno o površini analizirane slike. Iz funkcije je razvidno da će postotak greške biti manji što je analizirani uzorak veći.

1.10 Korelacija između više procjenitelja (interclass correlation)

Da bi se utvrdilo razlikuju li se statistički značajno procjene procjenitelja (raters) za određeni broj uzoraka (fotografija) koje se podvrgavaju procjeni (ovdje ih ima 30) izračunala se korelacija među klasama (interclass correlation). Rezultat je koeficijent korelacije (r) i vrijednost F . Ako postoji savršena sukladnost među procjeniteljima, onda koeficijent korelacije ima vrijednost 1. U praksi, svaka vrijednost koeficijenta korelacije veća od 0,99 potvrđuje da su procjenitelji svojim kriterijima odlično međusobno usklađeni.

Za pojedine uzorke (fotografija) dobiveni su sljedeći rezultati analize:

(a) Granulacije

Tabela 2 Fisherova raspodjela za granulacijsko tkivo

	df	SSq	MSq	F
Between raters	4	18,837.0000	4,709.2500	5.0365
Between cases	29	11,017,600.0000	379,917.3000	406.3175
Within cases	120	127,300.0000	1,060.8330	
Residual	116	108,463.0000	935.0259	
Total	149	11,144,900.0000		

Tabela 3 Korelacija među grupama za granulacijsko tkivo

	Model 1	Model 2	Model 3
Individual	0.9862	0.9862	0.9878
Meaned	0.9972	0.9972	0.9975

Od interesa su samo dvije: vrijednost F za Fisherovu raspodjelu (Tabela 2) i vrijednost koeficijenta korelacije za model 2 (Tabela 3). Dakle, nalazimo da je vrijednost F takva da možemo zaključiti da među procjeniteljima postoji statistički značajna sukladnost varijance. Što se tiče koeficijenta korelacije, ako se gledaju pojedinačni uzorci (slike), nalazimo da je koeficijent korelacije među procjeniteljima između 0,9862 i 0,9878, a ako se gleda globalna sukladnost među procjeniteljima (prosjeak svih uzoraka), onda je koeficijent korelacije među procjeniteljima između 0,9972 i 0,9975.

(b) Fibrin

Ista statistička obrada učinjena je i za fibrinsko tkivo. Rezultati su prikazani u Tabelama 4 i 5.

U ovom slučaju, vidimo da je korelacija za pojedinca bitno lošija (od 0,7803 do 0,7870) pa možemo zaključiti da se procjenitelji bitno razlikuju svojim kriterijima, ali ako se gleda globalna sukladnost među procjeniteljima, onda je koeficijent korelacije među procjeniteljima između 0,9467 i 0,9487

Tabela 4 Fisherova raspodjela za fibrinsko tkivo

	df	SSq	MSq	F
Between raters	4	163,628.0000	40,907.0000	2.1559
Between cases	29	10,717,010.0000	369,552.0000	19.4762
Within cases	120	2,364,676.0000	19,705.6300	
Residual	116	2,201,048.0000	18,974.5500	
Total	149	13,081,680.0000		

Tabela 5 Korelacija među grupama za fibrinsko tkivo

	Model 1	Model 2	Model 3
Individual	0.7803	0.7806	0.7870
Meaned	0.9467	0.9468	0.9487

(c) nekroze

Analizu nije bilo moguće provesti jer je realni broj uzoraka (slika) bitno smanjen: ima ih zapravo 6, dok je u ostalih 24 slučaja uzorak trivijalan (nulta vrijednost).

Na temelju dosadašnjih ispitivanja pokazalo se da su ispitivači međusobno dobro usklađeni pa je dostatno izabrati jednog ispitivača čije će analize predstavljati etalon stroju pri postupku kalibracije. Realno je očekivati da odstupanja pojedinačnih procijenjenih vrijednosti za jednu sliku i za jednog ispitanika budu manja od odstupanja među ispitanicima. Da bi se to potvrdilo učinjeno je daljnje preliminarno mjerenje, te je odabrani ispitanik dobio četiri slike s dobrim rasponom udjela tkiva (20% i 80%), te izvršio procjenu udjela 11 puta (Tabela 6). Nakon statističke obrade (prosječna vrijednost, raspršenost) dokazano je da je raspršenost tih procjena manja od one koju imamo kada uzorak procjenjuje više osoba.

Tabela 6 Procjena jednog ispitivača na 4 uzorka u 11 mjerenja

Broj ispitivanja uzorci	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1 gran	16,1	16,3	12,2	15,8	11,5	16,3	13,7	15,5	14,2	15, 1	15,9
fib	83,9	83,7	87,8	84,2	88,5	83,7	86,3	84,5	85,8	84, 9	84,1
2 gran	25,3	29,4	26,5	23,6	32,5	18,6	23,2	30,5	27,3	25, 6	26,2
fib	74,7	70,6	73,5	76,4	67,5	71,4	77,8	69,5	72,7	74, 4	73,8
3 gran	84,9	92,1	86,9	78,9	85,3	86,4	86,4	84,7	88,5	86, 3	87,2
fib	15,1	7,9	13,1	21,1	14,7	13,6	13,6	15,3	11,5	16, 7	12,8
4 gran	86,3	84,2	85,5	87,3	86,2	84,1	79,9	85,7	84,9	85, 9	84,3
fib	13,7	15,8	14,5	12,7	13,8	15,9	20,1	14,3	15,1	14, 1	15,7

Temeljem te analize izračunato je kolika je prosječna vrijednost procjene za pojedine slike, te kolika je pripadna nepouzdanost toga prosjeka.

1.11 Power analiza

U preliminarnim mjerenjima postojao je sljedeći broj uzoraka (fotografija) za pojedina tkiva: granulacijsko tkivo – 29, fibrinsko tkivo – 30 i nekrotično tkivo – 6 uzoraka. Procjenjivan je udio pojedinog tkiva u uzorku. Iz statističke analize izuzeti su uzorci koji imaju za pojedina tkiva trivijalne vrijednosti 0. Uzorke je neovisno, u identičnim uvjetima, očitalo 5 ispitanika. Načinjena je power-analiza uz sljedeće vrijednosti parametara:

- $\alpha = 0,05$
- $\text{power} = 0,80$

Usporedio sam svoje rezultate (ispitanik A) s 4 ostala ispitanika (B-E) te dobio sljedeće rezultate (Tabela 7 do 9):

Tabela 7 Power-analiza: granulacije

	Prosječna razlika	St. dev. razlike	Veličina uzorka
A-B	1,57	2,65	25
A-C	-1,40	1,26	9
A-D	0,33	1,54	177
A-E	0,75	2,10	64

Tabela 8 Power-analiza: fibrin

	Prosječna razlika	St. dev. razlike	Veličina uzorka
A-B	-1,38	2,72	33
A-C	2,31	5,84	53
A-D	-1,20	5,86	191
A-E	-0,45	2,54	253

Tabela 9 Power-analiza: nekroze

	Prosječna razlika	St. dev. razlike	Veličina uzorka
A-B	-0,65	1,49	44
A-C	0,58	0,78	17
A-D	0,63	0,80	15
A-E	-1,38	2,49	28

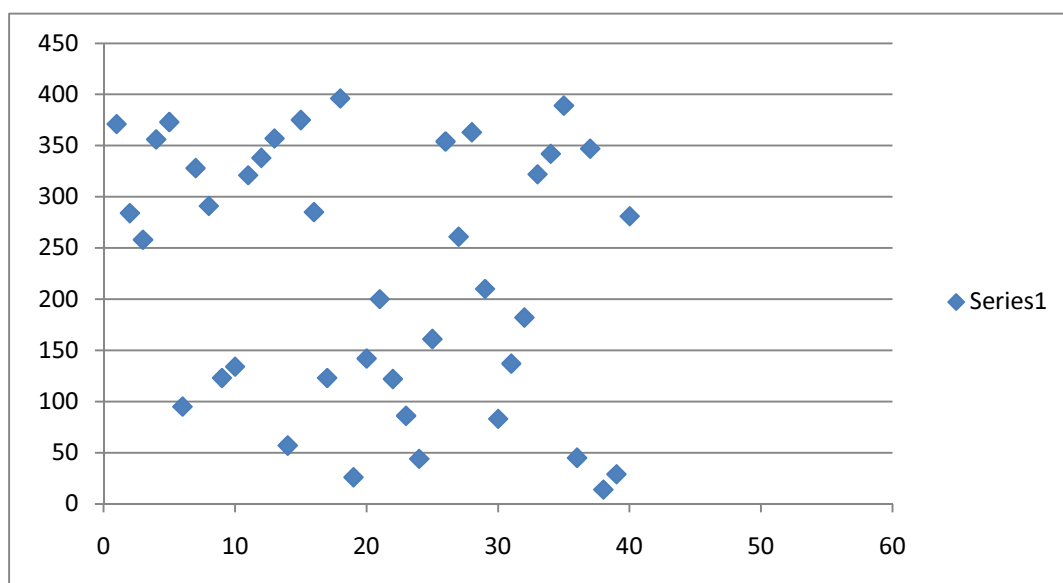
Budući da je broj ispitanih slika za nekrotično tkivo razmjerno malen ($N=6$) treba se usredotočiti na rezultate za granulacije i fibrin. Pogledamo li gornje tablice, vidimo da za granulacije postoji dobra suglasnost ispitanika A sa ispitanicima D i E, a isti zaključak slijedi i za fibrinsko tkivo. Nema statistički značajne razlike ($p < 0,01$) između procjene ispitanika A te D i E.

Zaključak: Na razini $p < 0,01$ dovoljan je korišteni broj slika ($N=30$). Za pouzdanu procjenu točnih udjela pojedinih vrsta tkiva dostatno je provesti tri odvojena mjerenja, pa prosječne vrijednosti triju mjerenja mogu predstavljati ciljane (target) vrijednosti za analizu koju provodi elektronički uređaj s programskom podrškom.

Materijali i metode

1.12 Odabir fotografija

Za obradu i analizu fotografija odabrano je 400 digitalnih slika kroničnih rana, iz kliničke prakse Centra za plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju KB Sveti Duh u Zagrebu i Poliklinike OXY iz Zagreba, a koje su zadovoljavale osnovne kriterije - kvalitetno snimanje, korektnu oštrinu, odnosno kvalitetu digitalnog zapisa i sadrže tipove tkiva koja su uključena u analizu. Sve fotografije su numerirane rednim brojevima od 1 do 400. Nasumičnim odabirom odabrano je 40 fotografija za konačnu obradu i analizu. Odabir nasumičnih brojeva urađen je u Microsoft Excell 2007 programu pomoću funkcije =RANDBETWEEN(1;400) (grafikon 2)



Grafikon 2 Nasumičan odabir brojeva fotografija

Fotografije su snimljene različitim digitalnim fotoaparatom kroz vremenski period od 4 godine. Sve fotografije su u JPEG formatu prosječne veličine od 1,7 MB. Razlučivost fotografija kretala se u opsegu od 700 Kb do 3,1 MB.

1.13 Obrada fotografija

Sve nasumično odabrane fotografije podvrgnute su, isto kao i fotografije koje su poslužile za preliminarno testiranje, istom algoritmu obrade prije daljnjih testiranja.

Sve fotografije su podvrgnute inicijalnoj obradi - korekciji boje i svjetline,



Slika 28 Originalna fotografija s pomakom boje

odnosno na svakoj slici je učinjena korekcija bijele boje (white balance). Navedeni postupak učinjen je u specijaliziranom programu za obradu digitalnih fotografija - iCorrect Edit Lab Pro version 4.5.2. proizvođača PictoColor Corporation. Navedeno je

učinjeno da bi se osigurala najbolja moguća kvaliteta

slike, odnosno da bi boje na slici bile što sličnije pravoj koloraciji rane. Na slici 27 prikazana je originalna fotografija rane, a na slici 28 ista fotografija nakon koje je učinjena korekcija bijele boje. Vidljivo je da boje na korigiranoj slici puno više odgovaraju stvarnim bojama, nego na slici prije korekcije gdje postoji pomak boja prema plavoj.



Slika 27 Fotografija nakon white balance korekcije

Nakon korekcije boja slike su obrađene u programu za vektorsku obradu fotografije (Xara Extreme Pro 3 - Xara Group Ltd) u kojem su se označili rubovi

rane, odnosno rana je ograničena s linearnim crtama, te na taj način točno određeno područje interesa, odnosno područje rane koje je potrebno analizirati. (slike 29 i 30)

Tako pripremljene fotografije ušle su u daljnju obradu. S jedne strane u subjektivnu analizu, odnosno procjenu postotne zastupljenosti tkiva u rani, a s druge strane u objektivnu analizu - determinaciju vrste tkiva.



Slika 30 Originalna fotografija



Slika 29 Fotografija s označenim rubovima rane

1.14 Mjerenja

(a) Subjektivno mjerenje

Osam osoba procijenilo je udio tri vrste tkiva (fibrin, granulacije i nekroze) na svakoj fotografiji i to pet puta u razmaku od 5 tjedana. U setu fotografija za mjerenje nalazilo se ukupno 46 fotografija, od toga 40 različitih, a 4 od tih je bilo ponovljeno u nekoliko navrata (od 2 do 3 puta) odnosno 4 fotografije su bile ponovljene u setu. Sam postupak procjene vršio se tako da su se fotografije prikazivale na 15 inch-nom LCD zaslonu računala, koji je prije upotrebe bio kalibriran pomoću specijalnog programa i uređaja za kalibraciju monitora (Spyder 3 Pro - Datacolor), u istom okruženju i istim uvjetima osvjetljenja. Fotografije su bile prikazane na monitoru kroz intervale od 15 - 20 sekundi. Nakon svakog prikaza ispitivači su u posebno izrađene tablice upisivali procjenu zastupljenosti za svaku vrstu tkiva zasebno. Ispitivanje je ponovljeno u pet navrata, otprilike u isto vrijeme dana (između 9 i 11 sati ujutro), u istoj prostoriji, na istom računalu i pod istim svjetlosnim uvjetima.

U svakom mjerenju slike su presložene u slučajni raspored, kako bi se isključila svaka mogućnost pamćenja prethodnih mjerenja.

Osoba 1 bila je kliničar s dugogodišnjim iskustvom u liječenju bolesnika s kroničnim ranama, odnosno osoba koja je ekspert u tom području i koja se svakodnevno susreće s takvim bolesnicima. Osobe 2 i 3 bile su također osobe s iskustvom u liječenju bolesnika s kroničnim ranama, ali koje se kraće vrijeme bave tom problematikom. Osobe 4 i 5 bile su liječnici s dugogodišnjim iskustvom, ali ne u području kroničnih rana, odnosno osobe koje se povremeno susreću s takvim bolesnicima, dok su osobe 6 i 7 medicinske sestre koje se tek povremeno susreću s takvim bolesnicima, dok osoba 8 nije liječnik i nije imala prethodnog iskustva u očitavanju i interpretaciji slika, već je prošla kratku edukaciju kako prepoznati različite vrste tkiva na fotografiji.

Osobe 2 i 7 pri drugom mjerenju su pogrešno označile slike, tako da su njihova druga mjerenja izbačena iz analize.

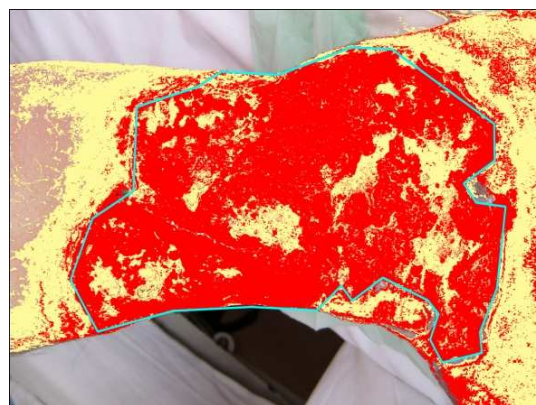
Svi su ispitivači procjenjivali postotak zastupljenosti tkiva u rani (N=nekroza, F=fibrinsko tkivo i fibrinske naslage, G=granulacijsko tkivo) na način kako je opisano u prethodnom poglavlju.

(b) Objektivno mjerenje

Objektivna analiza - determinacija vrste tkiva u rani, izvršena je od strane jednog ispitivača. Odabran je najbolji ispitivač od tri preliminarno testirana ispitivača, odnosno onaj čija je greška između analiza statistički bila najmanja. Ispitivač je u programu Adobe Photoshop Element 6.0 pobojavao označenu ranu s tri boje. I to žutom bojom fibrinsko tkivo i fibrinske naslage, crvenom granulacijsko tkivo i crnom nekrotično tkivo. Za bojanje fotografija korišten je alat "Paint Bucket Tool" u programu Adobe Photoshop Elements v.6 sa slijedećim postavkama: Opacity 100% (zamućenost), Tolerance 5 (mjera preciznosti - vrijednost od 0-100 - razlika u vrijednostima između ciljanog piksela i graničnog piksela koji je u kontaktu s ciljanim), s isključenim Anti-alias (zamućenje rubova granica) i Contiguous funkcijom (označavanje samo graničnih piksela).



Slika 32 Fotografija nakon bojanja



Slika 31 Originalna fotografija

Na slici 31 prikazana je originalna fotografija, a slika 36 prikazuje istu fotografiju nakon bojanja tkiva u programu Adobe Photoshop Elements.

Nakon „bojanja“ tkiva na fotografiji, iste su računalnim programom obrađene, te se je dobio točan postotak zastupljenosti tkiva u području interesa za svakog pojedinog ispitivača.

1.15 Statističke metode

Podaci su obrađeni u statističkom okruženju R.⁽⁸¹⁾ Deskriptivna analiza uključila je uz aritmetičku sredinu i standardnu devijaciju i neparametrijske pokazatelje medijan, minimum, maksimum te prvi i drugi kvartil. U skladu s klasičnom teorijom mjerenja⁽⁸⁴⁻⁸⁷⁾, subjektivna procjena svake osobe može se prikazati kao zbroj četiri komponente – prave vrijednosti, subjektivnog sistematskog odstupanja karakterističnog za pojedinu osobu, odstupanja mjerenja j -te osobe za i -tu sliku i slučajne greške:

$$Y_{ij}^k = \mu_i + \eta_j + \gamma_{ij} + \varepsilon_{ij}^k \quad (3)$$

Gdje je Y_{ij}^k rezultat k -tog mjerenja i -te slike koje je provela j -ta osoba, μ_i je prava vrijednost koju mjerimo, η_j subjektivno sistematsko odstupanje od prave vrijednosti za osobu j , γ_{ij} odstupanje mjerenja i -te slike za j -tu osobu, a ε_{ij}^k slučajna greška mjerenja. Pri tom se pretpostavlja da je slučajna greška mjerenja normalno distribuirana, s očekivanjem $E(\varepsilon_{ij}^k) = 0$, varijancom $Var(\varepsilon_{ij}^k) = \sigma_{Wj}^2$ i nezavisna od prave vrijednosti μ_i , sistematskog odstupanja η_j i interakcije slika-osoba γ_{ij} . Pri usporedbi različitih metoda mjerenja ili procjene, odnosno rezultata mjerenja različitih osoba postavlja se pitanje koliko su mjerenja točna, precizna, ponovljiva, reproducibilna, valjana i pouzdana.

Točnost mjerenja različito se definira u literaturi⁽⁸⁵⁾, a u ovom radu koristit će se definicija točnosti kao mjere sistematskog odstupanja mjerenja od točne vrijednosti (dakle u formuli (3) točnost se odnosi na vrijednost η_j).

Preciznost se definira kao razina podudarnosti (odnosno rasipanja) serije mjerenja. U našem slučaju preciznost pojedine osobe odnosi se na vrijednosti η_j , dok se preciznost mjerenja različitih osoba odnosi na odstupanja vrijednosti $\eta_j + \varepsilon_{ij}^k$ od srednje vrijednosti sistematskih odstupanja svih osoba $\bar{\eta}$.

Ponovljivost se odnosi na raspršenje vrijednosti mjerenja koje je ponovila ista osoba primjenom iste metode na istim slikama, dok se **reproducibilnost** odnosi na raspršenje vrijednosti mjerenja koje su provele različite osobe, ili ista osoba primjenom različitih metoda, na istim slikama.

Valjanost se u klasičnoj teoriji mjerenja odnosi na pitanje da li mjerni instrument stvarno mjeri ono što smo željeli izmjeriti. Možemo reći da valjanost izražava odnos između mjerenog svojstva (koje ne možemo direktno opaziti) i izmjerene vrijednosti u kontekstu konkretne namjene. Teorija mjerenja definira tako sadržajnu valjanost, valjanost konstrukta, konvergentnu i diskriminacijsku valjanost te kriterijsku valjanost, koja može biti usporedna i prediktivna. U kontekstu ovog rada mjerenja koja su provele pojedine osobe nisu indirektna, pa nema potrebe raspravljati o sadržajnoj valjanosti, valjanosti konstrukta, konvergentnoj i diskriminacijskoj valjanosti. Međutim, kada se radi o automatskom računalnom provedenom mjerenju potrebno je provjeriti **kriterijsku valjanost**, tj. podudaranje automatskih mjerenja s referentnim mjerenjima (zlatnim standardom) izvedenim temeljem analize direktnih mjerenja.

Pouzdanost je tradicionalno definirana kao konzistentnost ponovljenih mjerenja i procjenjuje se kao omjer varijance pravih vrijednosti i ukupne varijance mjerenja. U slučaju kontinuiranih mjerenja pouzdanost procjenjuje se intraklas korelacijskim koeficijentom (ICC) koji se izračunava na temelju analize varijance ponovljenih mjerenja. Postoji više modela izračuna intraklas korelacijskog koeficijenta, koji ovise o tome zanimaju li nas sistematska odstupanja η_j konkretnih osoba koje su provodile mjerenja (fiksni efekt) ili ta odstupanja (i osobe) tretiramo kao slučajan uzorak svih mogućih osoba koje provode takva mjerenja i na temelju njih zaključujemo općenito o pouzdanosti mjerenja bilo kojih sličnih osoba (slučajni efekt). U ovom radu korišten je tzv. drugi model intraklas korelacijskog koeficijenta u kojemu se zaključuje o pouzdanosti mjerenja pojedine slučajno izabrane osobe.

Podudaranje govori koliko su različita mjerenja međusobno „blizu“. Ono uključuje i točnost i preciznost. Međusobna odstupanja dva mjerenja mogu biti posljedica sistematskog odstupanja (biasa) ili slučajne greške. Dok je sistematsko odstupanje moguće kompenzirati računski ili kalibracijom instrumenata, slučajna odstupanja je daleko teže kompenzirati. Podudaranje se obično mjeri korelacijskim koeficijentom podudaranja (CCC – eng. *Concordance Correlation Coefficient*). Pod uvjetima primjene analize varijance za procjenu intraklas korelacijskog koeficijenta ICC i CCC se podudaraju⁽⁸⁵⁾, te je u ovom radu korišten samo ICC.

Zbog lakšeg razumijevanja i interpretacije podataka, odnos različitih mjerenja iste osobe grafički je prikazan matricom dijagrama raspršenja u kojoj svaki dijagram predstavlja međusobni odnos dva različita mjerenja. Na dijagram raspršenja ucrtan je i pravac $y = x$ na kojem bi se teoretski nalazile sve točke kada bi se dva mjerenja u potpunosti poklapala. Raspršenje mjerenja svake osobe procijenjeno je standardnom greškom procjene srednje vrijednosti mjerenja, srednjim apsolutnim odstupanjem i koeficijentom varijacije za svaku sliku. Odnos tih mjera varijabilnosti i mjerene vrijednosti prikazan je i grafički dijagramima raspršenja.

Analize pouzdanosti mjerenja provedene su prvo posebno za svaku osobu, a zatim su za svaku osobu izračunate srednje vrijednosti mjerenja po slici, te je na takvim srednjim vrijednostima provedena analiza pouzdanosti mjerenja različitih osoba. Ove su analize predstavljale temelj za izbor zlatnog standarda koji je upotrijebljen kao referentno mjerenje za analizu točnosti mjerenja provedenog računalnim programom.

Obzirom da intraklas korelacijski koeficijent nije definiran za složeni model analize grešaka u kojem postoje ugniježđena ponovljena mjerenja, za sva mjerenja zajedno provedena je analiza varijance sa slučajnim i ugniježđenim efektima i tako procijenjen udio varijance pojedinih komponenti u modelu (3). Analiza je provedena primjenom paketa lme4⁽⁸⁸⁾ u okviru programskog okruženja R.

Nakon odabira referentnih vrijednosti provedena je analiza odstupanja pojedinih mjerenja od referentne vrijednosti. Za svaku osobu i svaku sliku analizirana je razlika između subjektivne procjene i referentne vrijednosti i apsolutna razlika između subjektivne procjene i referentne vrijednosti. Sumarni pokazatelji odstupanja po osobi i slici prikazani su numerički i grafički.

Rezultati

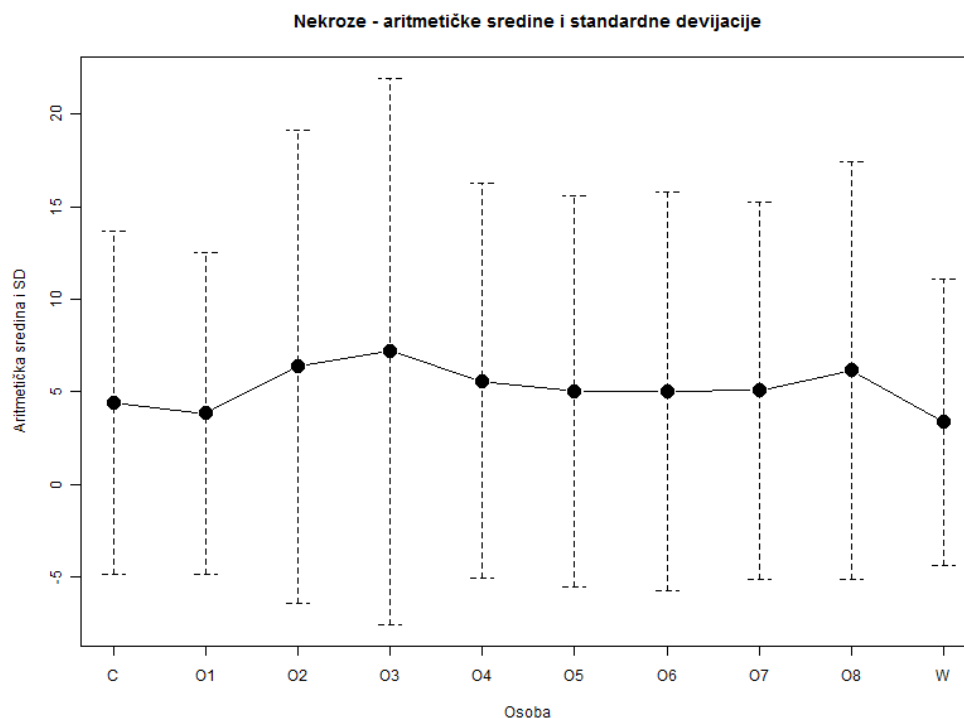
Tabele 10 do 12 prikazuju deskriptivnu statistiku svih mjerenja za nekroze, fibrin i granulacije. Prikazani su aritmetička sredina, standardna devijacija, minimum, maksimum, medijan te prvi i treći kvartil za 40 slika u svakom pojedinom mjerenju i za svaku osobu.

U tabelama su prikazani rezultati subjektivne procjene zastupljenosti tkiva u kroničnoj rani svih 8 osoba (označeni brojevima od 01 - 08), rezultati računalno potpomognutog mjerenja (označeno slovom C) i rezultati koji su dobiveni mjerenjem pomoću računalnog programa WITA (W).

Razlike između deskriptivnih pokazatelja ukazuju na konzistentnost mjerenja između pojedinih mjerenja svake osobe, kao i između različitih osoba. Obzirom da se radi o istom skupu slika, kada bi sve osobe mjerile bez greške ovi bi deskriptivni pokazatelji bili potpuno jednaki.

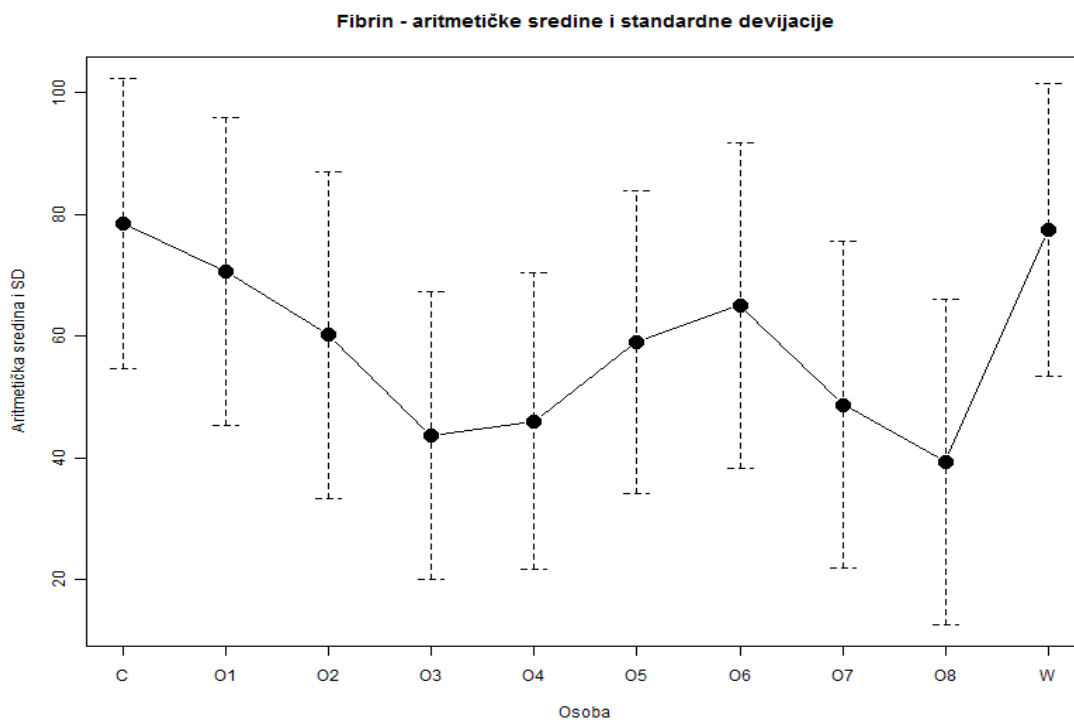
Nekroze su bile prisutne na svega nešto više od 25% slika, a najveći procijenjeni udio nekroza kreće se od 30% do 80%.

Standardna devijacija mjerenja svih fotografija najmanja je za računalni program (W), te za računalno potpomognuto mjerenje (C) i za prvu osobu (osobu s najviše iskustva). Za te su osobe ujedno i aritmetičke sredine udjela nekroze na slikama najmanje. To je još jasnije vidljivo na grafikonu 3. Aritmetičke sredine svih mjerenja kreću se u relativno uskom rasponu od 3 do 9 postotnih točaka, a standardna devijacija je najveća za mjerenja osoba 3, 2 i 8.

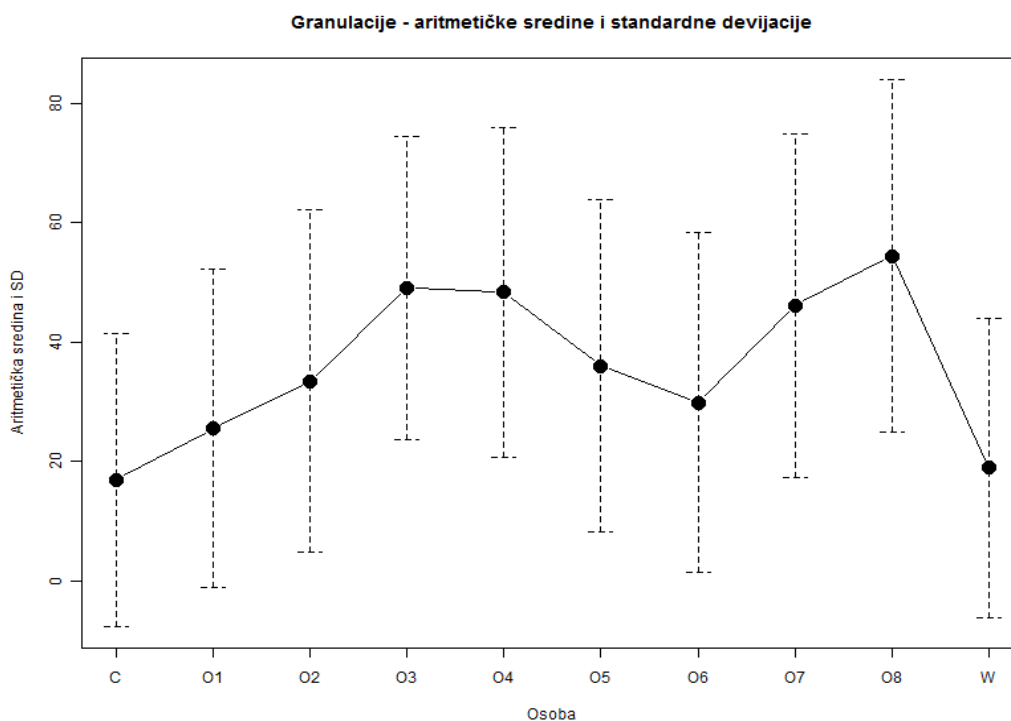


Grafikon 3 Aritmetičke sredine i standardne devijacije svih mjerenja nekroza po osobama (uključujući i objektivno mjerenje C i računalno mjerenje W)

Dok su aritmetičke sredine mjerenja udjela nekroza ujednačene (grafikon 3 i Tabela 10), a glavna razlika između osoba je u njihovoj varijabilnosti, kod fibrina (grafikon 4 i Tabela 11) i granulacija (grafikon 5 i Tabela 12) opaža se suprotni sistematski pomak. Iskusnije osobe, objektivizirano mjerenje i računalni program sustavno „opažaju“ veći udio fibrina, odnosno manji udio granulacija, nego li ostale osobe.



Grafikon 4 Aritmetičke sredine i standardne devijacije svih mjerenja fibrina po osobama - uključujući i objektivno mjerenje (C) i računalno mjerenje (W)



Grafikon 5 Aritmetičke sredine i standardne devijacije svih mjerenja granulacija po osobama - uključujući i objektivno mjerenje (C) i računalno mjerenje (W)

Tabela 10 Deskriptivna statistika za udio nekroza na 40 slika po mjeranju i osobi koja je provela mjerenje

Mjerenje	Osoba	N	\bar{x}	SD	Min	Q1	Med	Q3	Max
1	C	40	4.3	9.3	0	0.0	0.0	2.1	37
2	C	40	4.6	9.7	0	0.0	0.0	1.4	32
3	C	40	4.3	9.1	0	0.0	0.0	1.7	31
1	O1	40	3.2	7.7	0	0.0	0.0	1.2	40
2	O1	40	3.9	8.5	0	0.0	0.0	3.0	40
3	O1	40	3.7	8.6	0	0.0	0.0	1.2	39
4	O1	40	4.6	10.4	0	0.0	0.0	2.2	40
5	O1	40	3.7	8.3	0	0.0	0.0	2.0	35
1	O2	40	7.8	14.2	0	0.0	0.0	10.0	40
3	O2	40	5.6	12.1	0	0.0	0.0	1.2	40
4	O2	40	5.9	12.2	0	0.0	0.0	5.0	40
5	O2	40	6.2	12.8	0	0.0	0.0	5.0	40
1	O3	40	7.0	14.0	0	0.0	0.0	5.0	60
2	O3	40	9.4	17.4	0	0.0	0.0	10.0	80
3	O3	40	6.3	14.4	0	0.0	0.0	2.2	70
4	O3	40	6.3	13.4	0	0.0	0.0	5.0	60
5	O3	40	7.0	14.8	0	0.0	0.0	5.0	65
1	O4	40	6.4	11.0	0	0.0	0.0	5.0	40
2	O4	40	5.5	10.6	0	0.0	0.0	5.0	35
3	O4	40	5.2	10.6	0	0.0	0.0	5.0	40
4	O4	40	5.2	10.3	0	0.0	0.0	5.0	40
5	O4	40	5.5	11.4	0	0.0	0.0	5.0	40
1	O5	40	4.6	10.3	0	0.0	0.0	0.0	40
2	O5	40	4.9	10.5	0	0.0	0.0	1.2	40
3	O5	40	5.5	10.7	0	0.0	0.0	5.0	40
4	O5	40	5.0	10.3	0	0.0	0.0	1.2	40
5	O5	40	5.1	11.5	0	0.0	0.0	0.0	40
1	O6	40	6.3	11.9	0	0.0	0.0	5.0	50
2	O6	40	4.6	9.9	0	0.0	0.0	3.5	45
3	O6	40	4.7	11.1	0	0.0	0.0	2.0	55
4	O6	40	4.8	10.5	0	0.0	0.0	2.2	50
5	O6	40	4.7	10.7	0	0.0	0.0	2.0	50
1	O7	40	5.6	9.7	0	0.0	0.0	6.2	40
3	O7	40	5.0	10.6	0	0.0	0.0	5.0	40
4	O7	40	4.4	9.6	0	0.0	0.0	5.0	45
5	O7	40	5.2	11.3	0	0.0	0.0	5.0	40
1	O8	40	7.2	10.2	0	0.0	2.0	10.0	40
2	O8	40	6.0	12.0	0	0.0	0.0	10.0	60
3	O8	40	6.0	11.3	0	0.0	0.0	6.2	50
4	O8	40	5.5	10.6	0	0.0	0.0	5.0	40
5	O8	40	6.0	12.7	0	0.0	0.0	6.2	60
1	W	40	3.4	7.8	0	0.0	0.1	0.8	32

Tabela 11 Deskriptivna statistika za udio fibrina na 40 slika po mjerenju i osobi koja je provela mjerenje

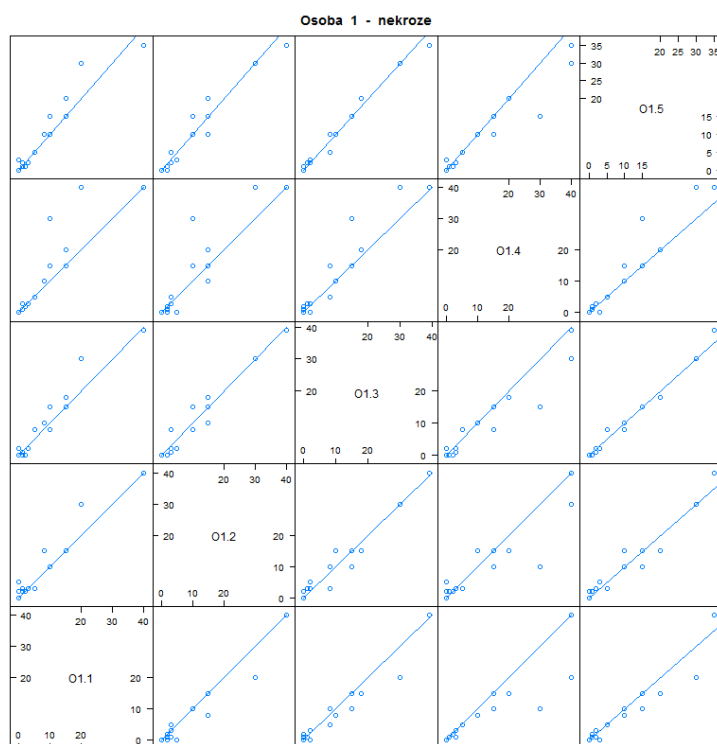
Mjerenje	Osoba	N	\bar{x}	SD	Min	Q1	Med	Q3	Max
1	C	40	78.4	25.1	13	71.8	87.1	95.6	99
2	C	40	78.7	22.7	13	73.0	85.5	94.0	100
3	C	40	78.7	24.1	13	70.9	84.2	95.8	100
1	O1	40	70.0	28.6	5	67.5	80.0	90.0	97
2	O1	40	69.9	23.5	5	63.8	72.5	85.0	97
3	O1	40	71.9	24.2	5	66.5	80.0	85.5	97
4	O1	40	70.5	25.9	8	60.0	80.0	90.0	97
5	O1	40	71.0	24.9	10	65.0	80.0	90.0	98
1	O2	40	57.4	22.3	10	40.0	60.0	80.0	90
3	O2	40	59.4	28.4	5	40.0	62.5	81.2	95
4	O2	40	61.0	27.9	5	40.0	70.0	82.5	95
5	O2	40	63.2	28.7	5	50.0	70.0	90.0	95
1	O3	40	39.8	24.4	5	20.0	40.0	60.0	85
2	O3	40	44.9	24.1	10	20.0	45.0	62.5	90
3	O3	40	47.7	26.0	5	29.5	40.0	68.5	95
4	O3	40	42.4	21.8	5	27.5	40.0	60.0	90
5	O3	40	43.9	22.5	5	25.0	42.5	60.0	90
1	O4	40	44.2	25.9	5	20.0	42.5	66.2	95
2	O4	40	44.2	26.2	5	18.8	50.0	61.2	90
3	O4	40	49.2	24.1	5	30.0	50.0	70.0	90
4	O4	40	49.5	23.4	5	30.0	50.0	66.2	90
5	O4	40	43.2	22.7	10	25.0	40.0	61.2	90
1	O5	40	57.1	26.2	10	40.0	60.0	80.0	90
2	O5	40	58.8	24.4	10	40.0	60.0	80.0	90
3	O5	40	60.8	24.4	10	50.0	62.5	80.0	90
4	O5	40	60.6	23.9	10	47.5	60.0	80.0	90
5	O5	40	58.5	26.5	10	40.0	60.0	80.0	90
1	O6	40	55.7	27.3	5	30.0	60.0	80.0	95
2	O6	40	66.0	24.8	5	57.5	70.0	85.0	95
3	O6	40	68.5	27.0	2	53.8	75.0	90.0	99
4	O6	40	67.7	27.4	3	50.0	75.0	90.0	98
5	O6	40	67.8	26.1	5	53.8	75.0	90.0	98
1	O7	40	42.4	24.5	5	23.8	35.0	60.0	95
3	O7	40	52.2	25.1	10	40.0	52.5	71.2	90
4	O7	40	49.1	29.0	5	23.8	47.5	76.2	90
5	O7	40	51.4	28.2	5	20.0	55.0	80.0	90
1	O8	40	33.9	27.3	0	10.0	20.0	60.0	90
2	O8	40	44.2	27.9	0	20.0	50.0	70.0	90
3	O8	40	45.0	27.7	0	20.0	50.0	70.0	90
4	O8	40	43.4	28.0	0	13.8	50.0	70.0	90
5	O8	40	30.6	19.6	2	20.0	30.0	40.0	80
1	W	40	77.5	24.1	13	70.8	86.3	94.4	100

Tabela 12 Deskriptivna statistika za udio granulacija na 40 slika po mjerenju i osobi koja je provela mjerenje

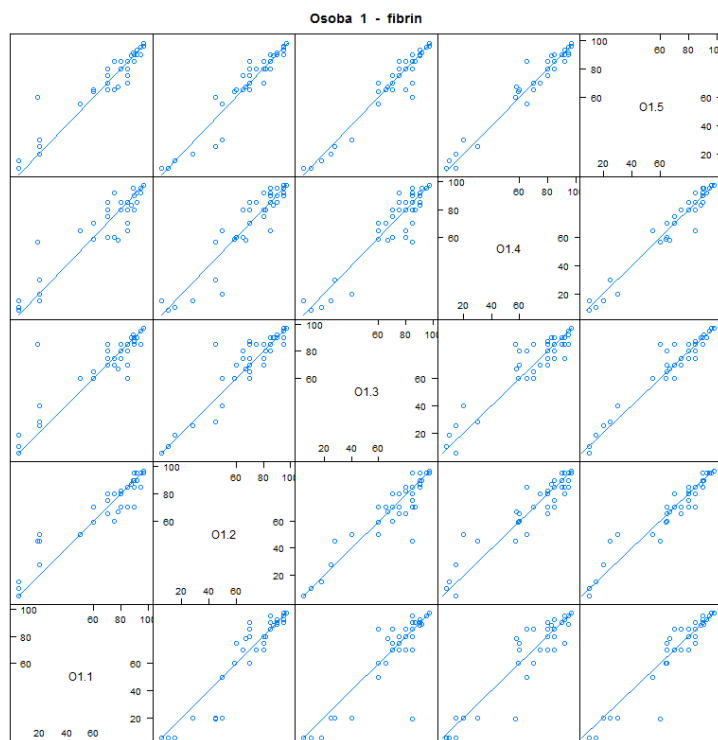
Mjerenje	Osoba	N	\bar{x}	SD	Min	Q1	Med	Q3	Max
1	C	40	17.2	25.8	0	3.0	5.9	19.3	87
2	C	40	16.7	23.6	0	2.6	6.9	18.3	87
3	C	40	16.8	24.9	0	1.6	5.2	18.0	87
1	O1	40	26.7	30.1	0	5.0	15.0	30.0	95
2	O1	40	26.2	25.0	1	5.0	17.5	35.0	95
3	O1	40	24.4	25.7	1	7.2	15.0	30.0	95
4	O1	40	24.9	27.5	1	5.0	15.0	31.2	92
5	O1	40	25.4	26.5	1	7.2	15.0	35.0	90
1	O2	40	35.1	25.5	0	10.0	30.0	60.0	90
3	O2	40	35.0	30.4	0	10.0	30.0	52.5	95
4	O2	40	33.1	29.2	0	10.0	20.0	52.5	95
5	O2	40	30.5	30.3	0	5.0	20.0	40.0	95
1	O3	40	53.2	26.3	0	30.0	50.0	73.2	95
2	O3	40	45.8	25.9	0	27.5	40.0	70.0	90
3	O3	40	46.0	26.7	2	20.0	45.0	60.0	95
4	O3	40	51.3	23.8	2	30.0	50.0	66.2	95
5	O3	40	49.1	24.6	2	30.0	45.0	70.0	95
1	O4	40	49.3	28.9	0	23.8	50.0	71.2	95
2	O4	40	50.2	28.9	0	20.0	50.0	80.0	95
3	O4	40	45.5	27.3	0	20.0	45.0	66.2	95
4	O4	40	45.2	27.0	0	20.0	47.5	65.0	95
5	O4	40	51.2	26.6	0	30.0	60.0	70.0	90
1	O5	40	38.2	28.9	0	20.0	20.0	60.0	90
2	O5	40	36.4	27.7	0	17.5	25.0	60.0	90
3	O5	40	34.5	27.6	0	17.5	20.0	52.5	90
4	O5	40	34.4	26.9	0	17.5	20.0	52.5	90
5	O5	40	36.4	29.2	0	10.0	25.0	60.0	90
1	O6	40	38.0	29.5	0	10.0	30.0	61.2	95
2	O6	40	29.4	27.0	0	10.0	17.5	40.0	95
3	O6	40	26.8	28.5	0	5.0	11.5	45.0	98
4	O6	40	27.6	29.4	0	5.0	15.0	46.2	97
5	O6	40	27.6	28.0	0	5.0	15.0	41.2	95
1	O7	40	52.0	27.8	0	30.0	62.5	75.0	95
3	O7	40	42.8	27.2	0	20.0	45.0	55.0	90
4	O7	40	46.5	30.7	0	18.8	50.0	72.5	95
5	O7	40	43.4	29.6	0	20.0	40.0	68.8	95
1	O8	40	58.9	29.2	0	36.0	70.0	80.0	95
2	O8	40	49.8	30.6	0	30.0	50.0	80.0	100
3	O8	40	49.0	30.6	0	27.5	45.0	80.0	100
4	O8	40	51.1	30.6	0	28.8	50.0	80.0	100
5	O8	40	63.4	25.2	0	50.0	70.0	80.0	98
1	W	40	18.9	25.1	0	3.3	6.2	25.4	87

Odnos između pojedinih mjerenja, odnosno subjektivne procjene iste osobe grafički je prikazan na grafikonima 3 do 29.

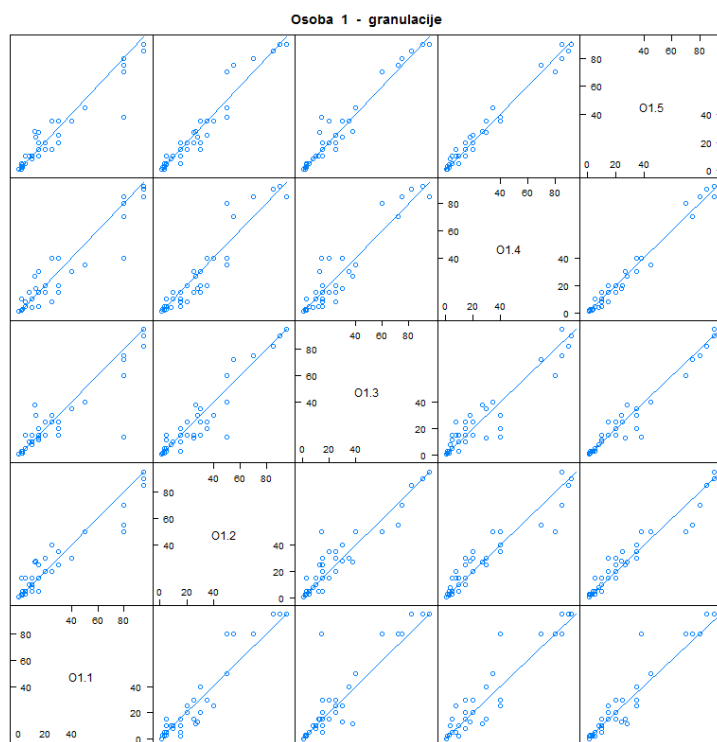
Svaki dijagram raspršenja u matrici pokazuje odnos između dva mjerenja iste osobe. Linija na slikama predstavlja pravac $y = x$ na kojem bi se nalazile sve točke kada ne bi bilo greške mjerenja, tj. kada bi osobe pri svakom mjerenju izmjerile istu vrijednost. Položenost točaka blizu pravca ukazuje na veću preciznost mjerenja, a raspršenje oko pravca ukazuje na manju preciznost mjerenja. Na svakoj slici su prikazani rezultati mjerenja za 40 slika, ali se zbog ponovljenih vrijednosti neke točke preklapaju.



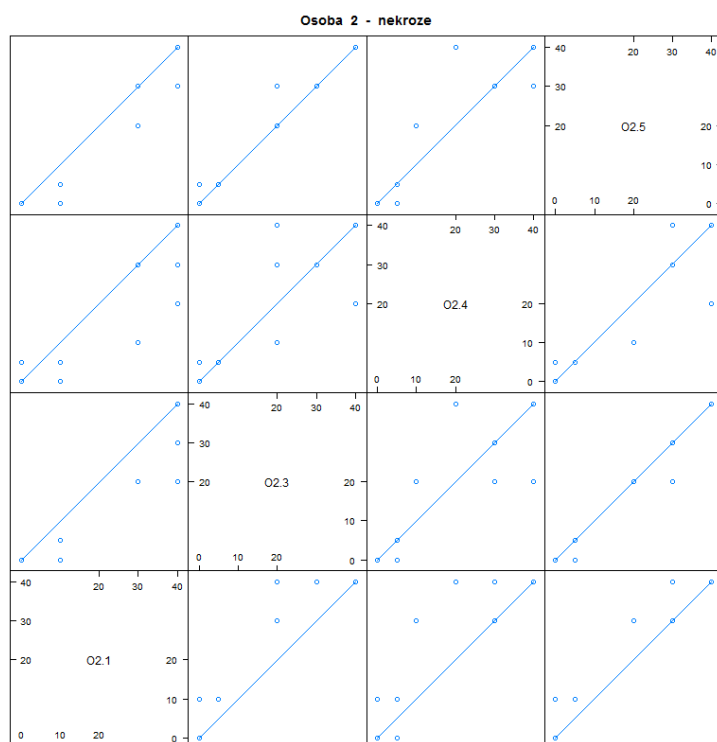
Grafikon 6 Dijagram raspršenja mjerenja udjela nekroze za osobu 1



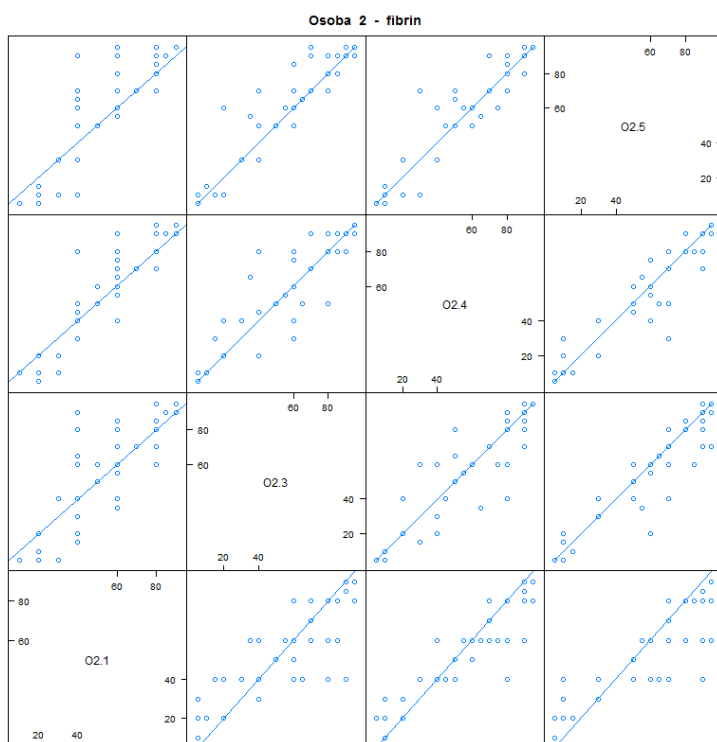
Grafikon 7 Dijagram raspršenja mjerenja udjela fibrina za osobu 1



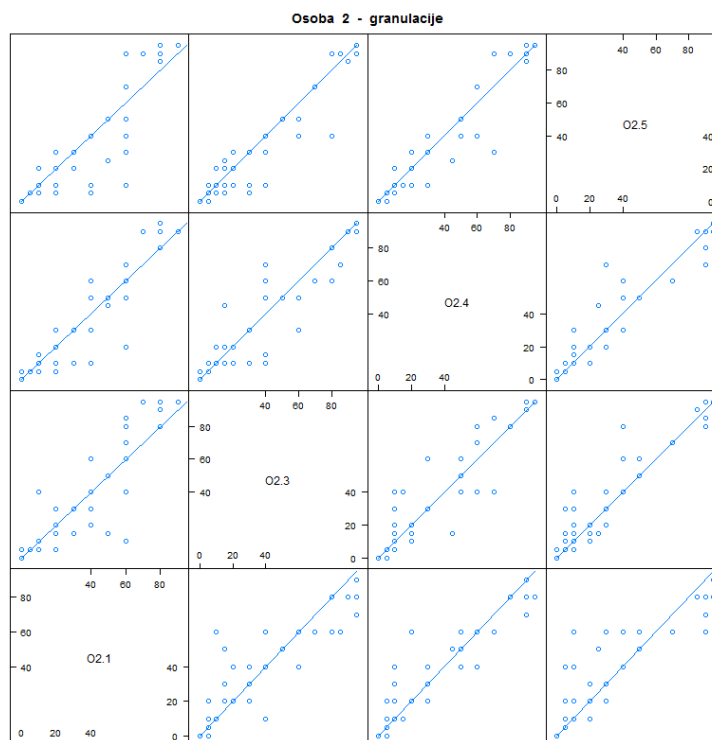
Grafikon 8 Dijagram raspršenja mjerenja udjela granulacija za osobu 1



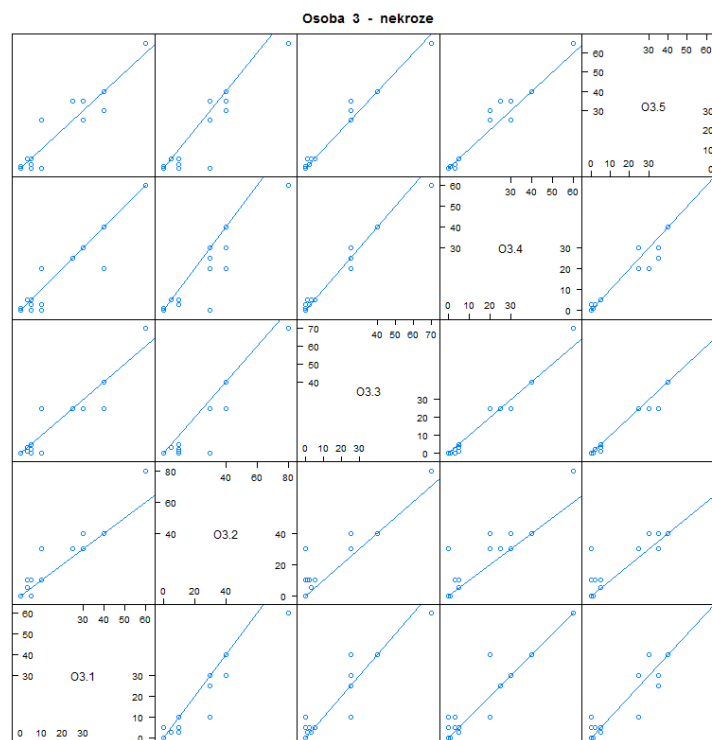
Grafikon 9 Dijagram raspršenja mjerenja udjela nekroze za osobu 2



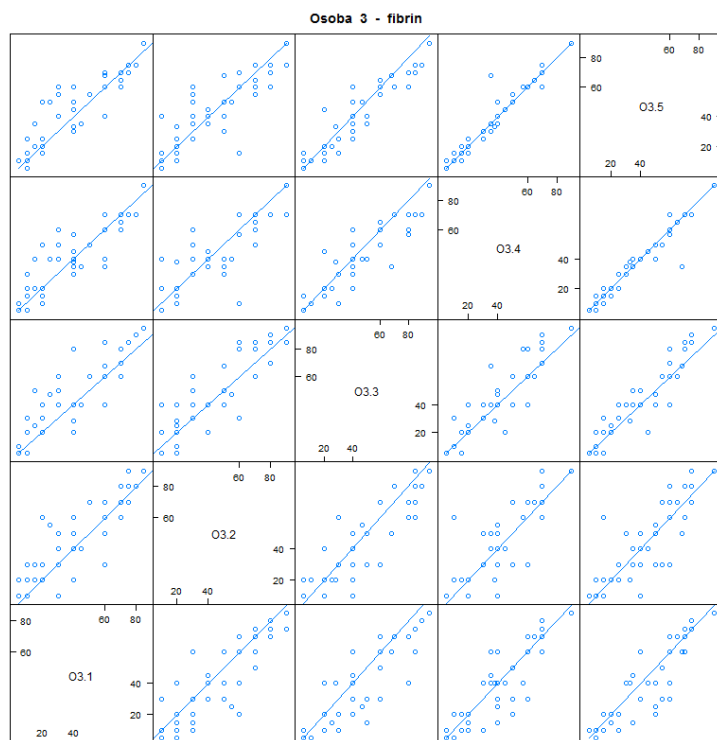
Grafikon 10 Dijagram raspršenja mjerenja udjela fibrina za osobu 2



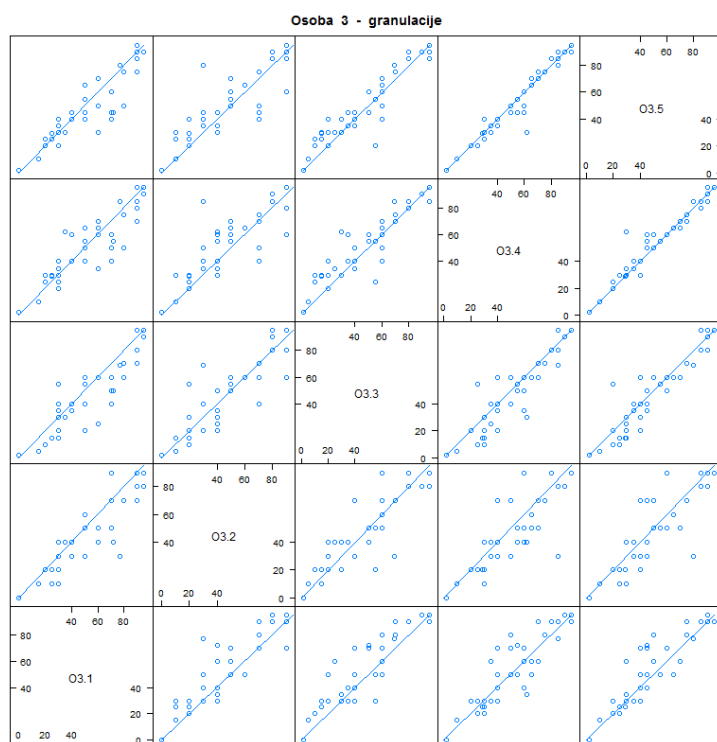
Grafikon 11 Dijagram raspršenja mjerenja udjela granulacija za osobu 2



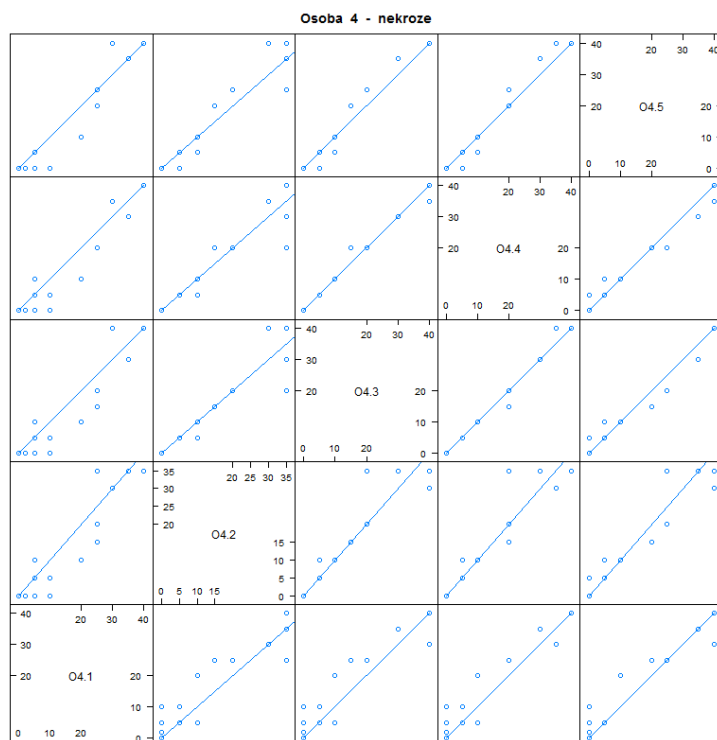
Grafikon 12 35 Dijagram raspršenja mjerenja udjela nekroze za osobu 3



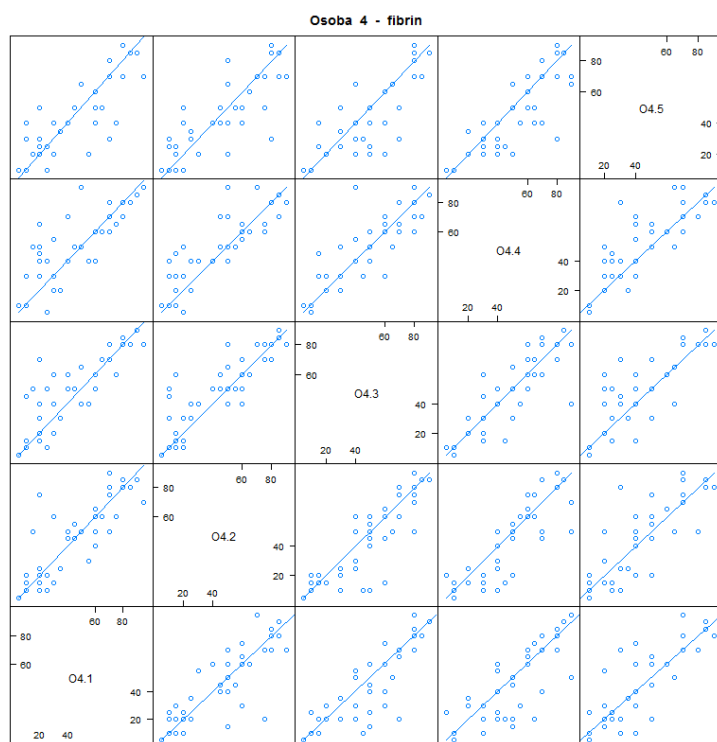
Grafikon 13 Dijagram raspršenja mjerenja udjela fibrina za osobu 3



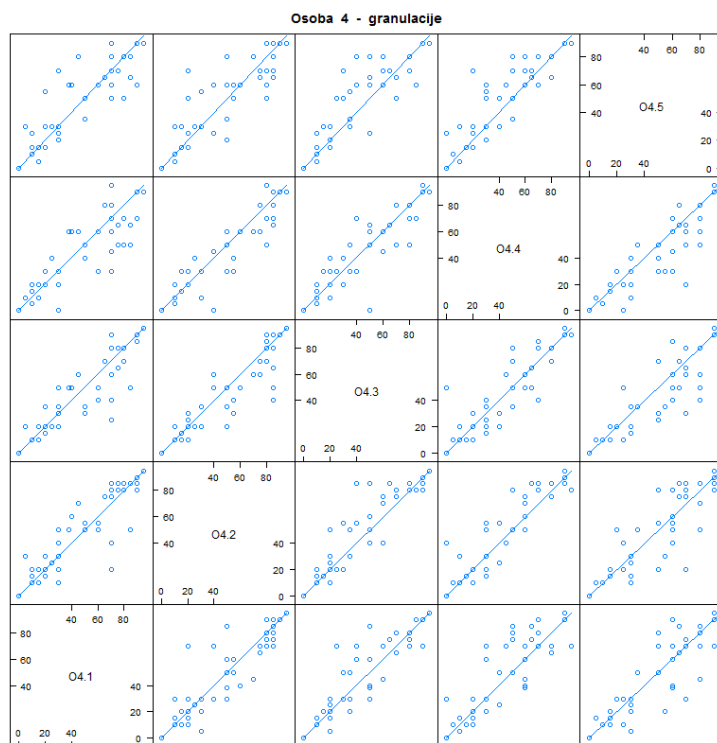
Grafikon 14 Dijagram raspršenja mjerenja udjela granulacija za osobu 3



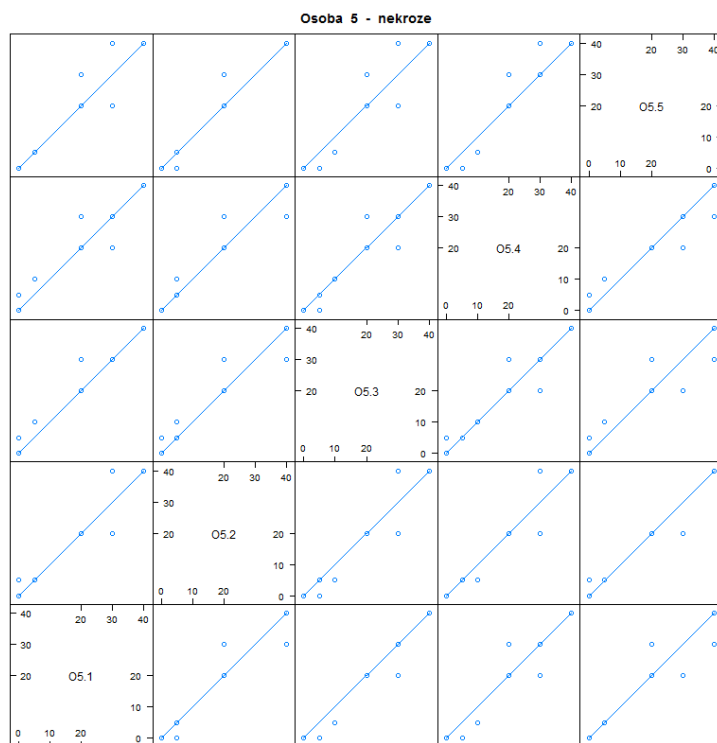
Grafikon 15 Dijagram raspršenja mjerenja udjela nekroze za osobu 4



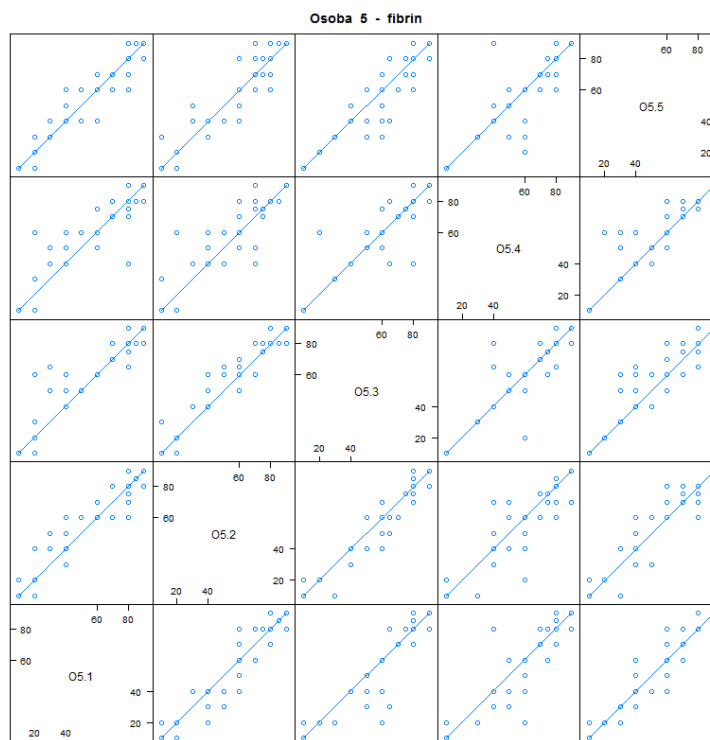
Grafikon 16 Dijagram raspršenja mjerenja udjela fibrina za osobu 4



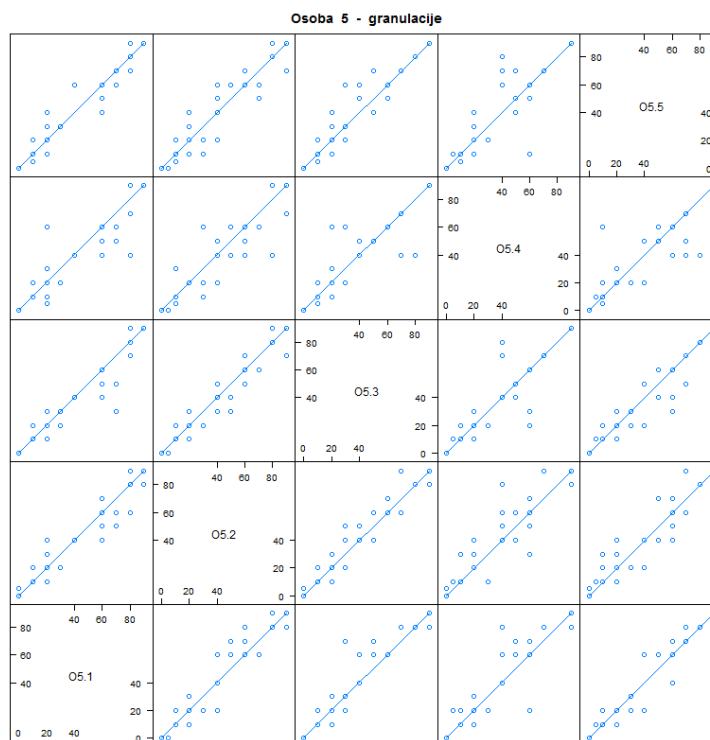
Grafikon 17 Dijagram raspršenja mjerenja udjela granulacija za osobu 4



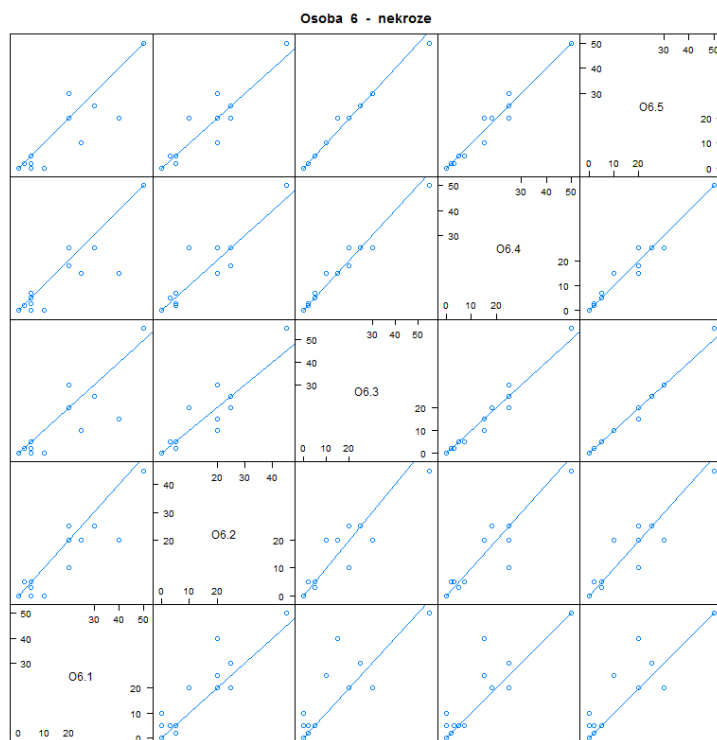
Grafikon 18 Dijagram raspršenja mjerenja udjela nekroze za osobu 5



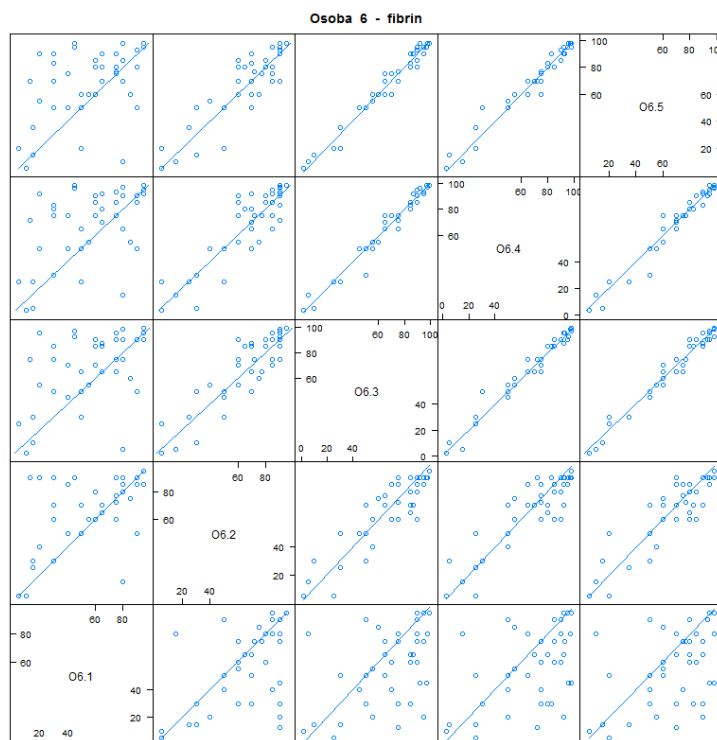
Grafikon 19 Dijagram raspršenja mjerenja udjela fibrina za osobu 5



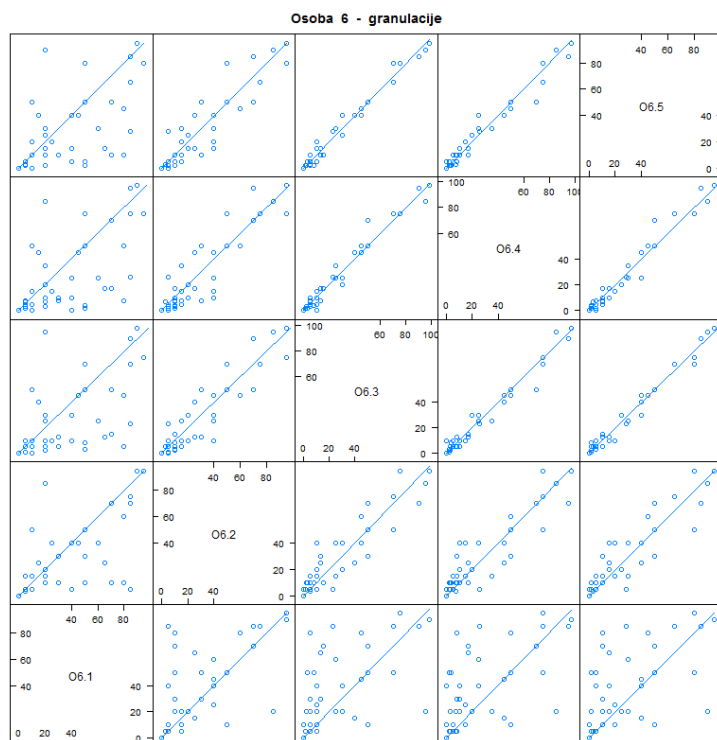
Grafikon 20 Dijagram raspršenja mjerenja udjela granulacija za osobu 5



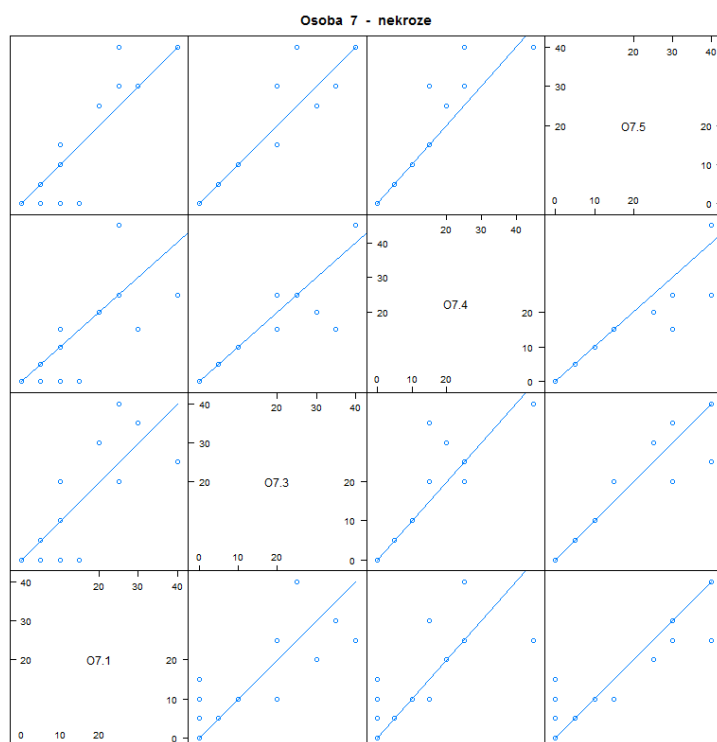
Grafikon 21 Dijagram raspršenja mjerenja udjela nekroze za osobu 6



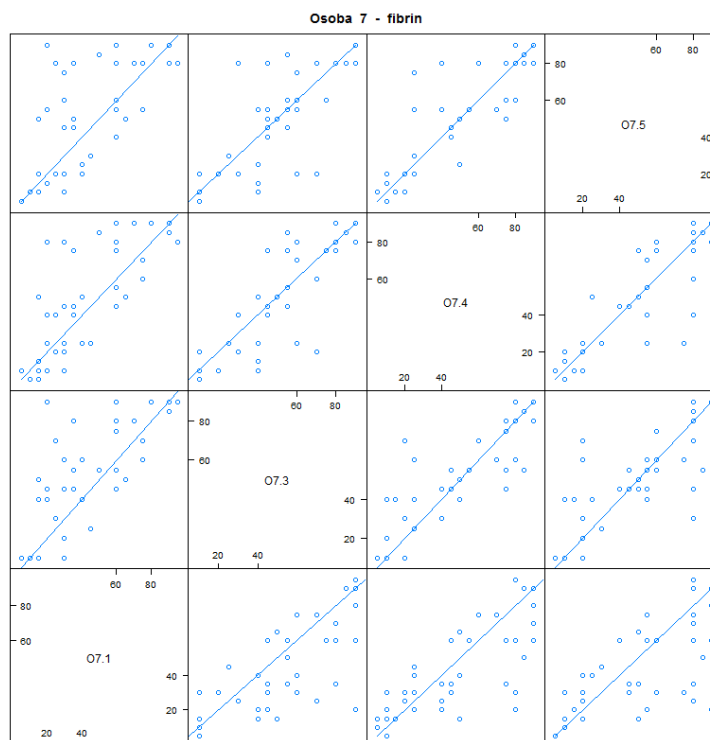
Grafikon 22 Dijagram raspršenja mjerenja udjela fibrina za osobu 6



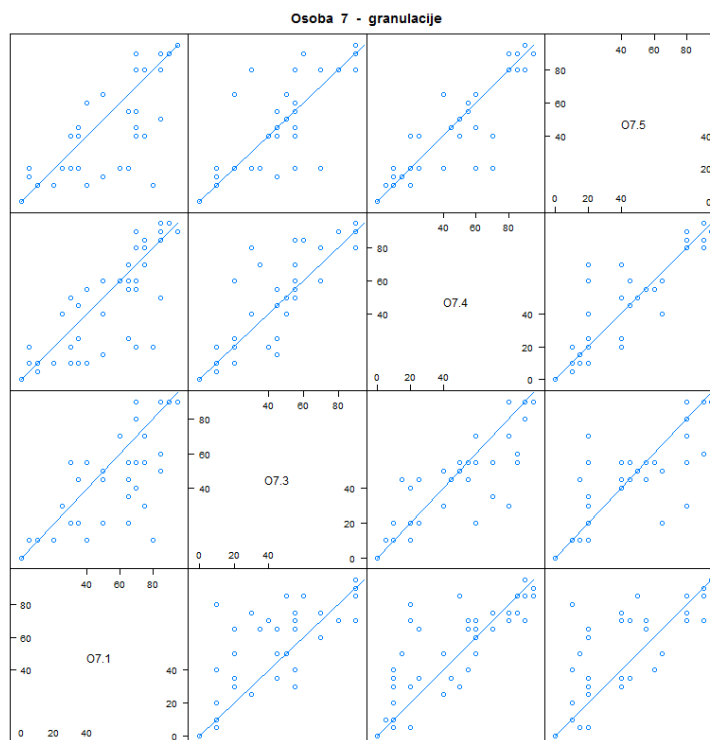
Grafikon 23 Dijagram raspršenja mjerenja udjela granulacija za osobu 6



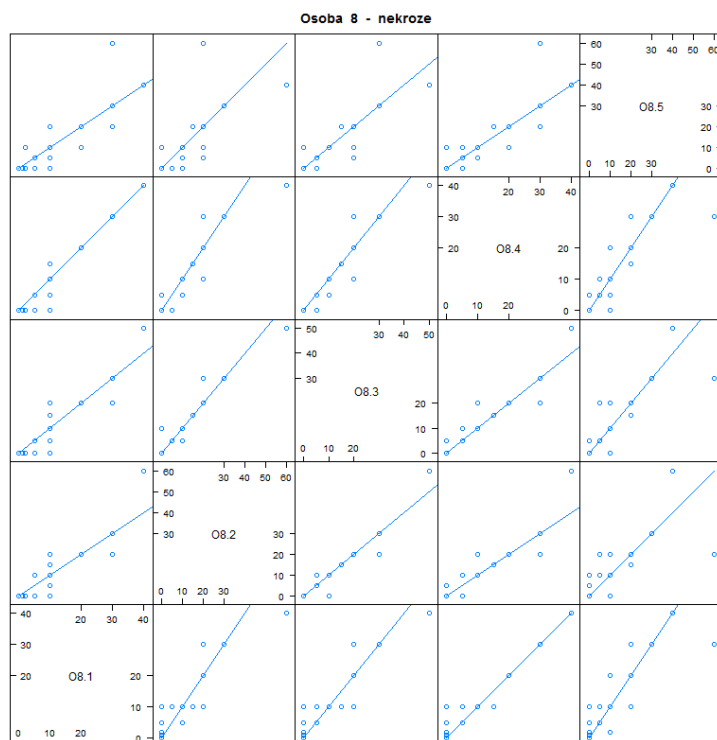
Grafikon 24 Dijagram raspršenja mjerenja udjela nekroze za osobu 7



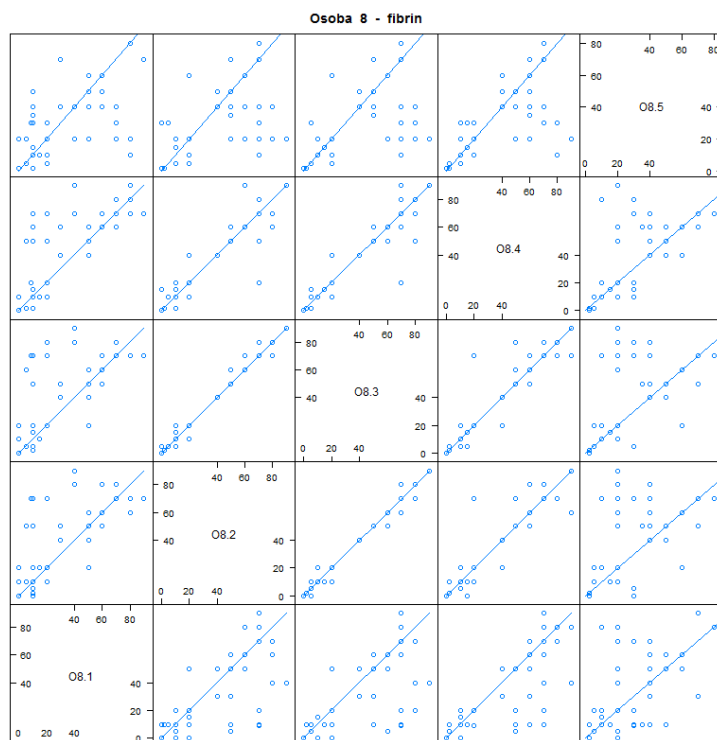
Grafikon 25 Dijagram raspršenja mjerenja udjela fibrina za osobu 7



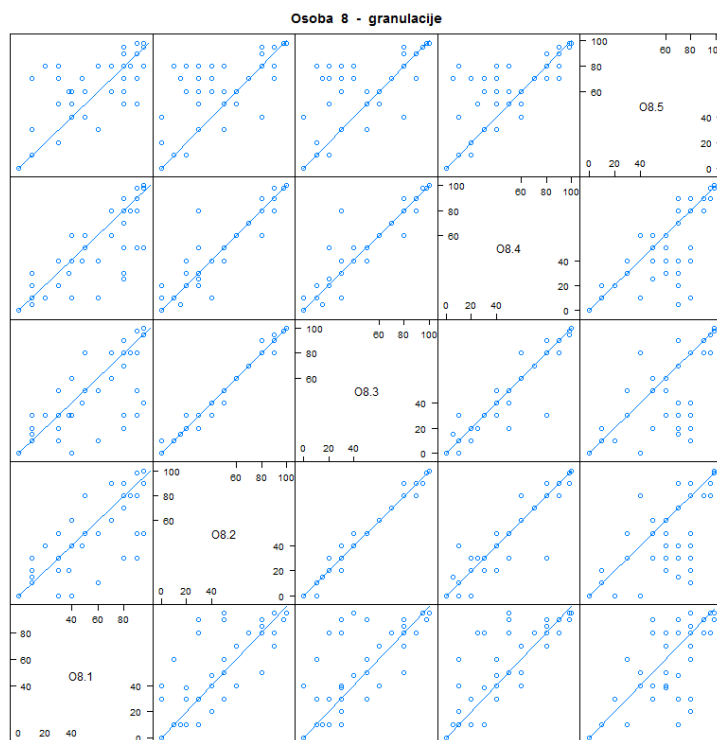
Grafikon 26 Dijagram raspršenja mjerenja udjela granulacija za osobu 7



Grafikon 27 Dijagram raspršenja mjerenja udjela nekroze za osobu 8



Grafikon 28 Dijagram raspršenja mjerenja udjela fibrina za osobu 8



Grafikon 29 Dijagram raspršenja mjerenja udjela granulacija za osobu 8

Dijagrami raspršenja prve osobe (grafikoni 6 do 8) pokazuju relativno manja raspršenja od ostalih osoba, tj. veću konzistentnost između pet mjerenja, uz nekoliko pojedinih točaka koje se smještaju nešto dalje od pravca $y=x$. To je konzistentno s činjenicom da se radi o osobi s najviše iskustva u ovakvim procjenama.

Kod treće osobe (grafikoni 12 do 14) uočava se bolje podudaranje četvrtog i petog mjerenja u odnosu na prethodna mjerenja. Obzirom na protek vremena između dva mjerenja i činjenicu da su kod svakog mjerenja slike bile slučajno izmiješane, kako bi se minimizirala mogućnost pamćenja prethodnih mjerenja, moguće je da je osoba kroz ponovljena mjerenja povećala svoju vještinu procjene vrste tkiva i površine.

Sličan se efekt opaža i kod šeste osobe (grafikoni 21 do 23), kod koje se prvo mjerenje sistematski razlikuje od kasnijih mjerenja po većoj varijabilnosti (raspršenju oko referentnog pravca) i manjoj procjeni udjela fibrina, a većoj procjeni udjela granulacija. To se očitava na grupiranju točaka na dijagramima u

donjem redu (grafikon 22) iznad referentnog pravca i točaka na dijagramima u donjem redu (grafikon 23) ispod referentnog pravca.

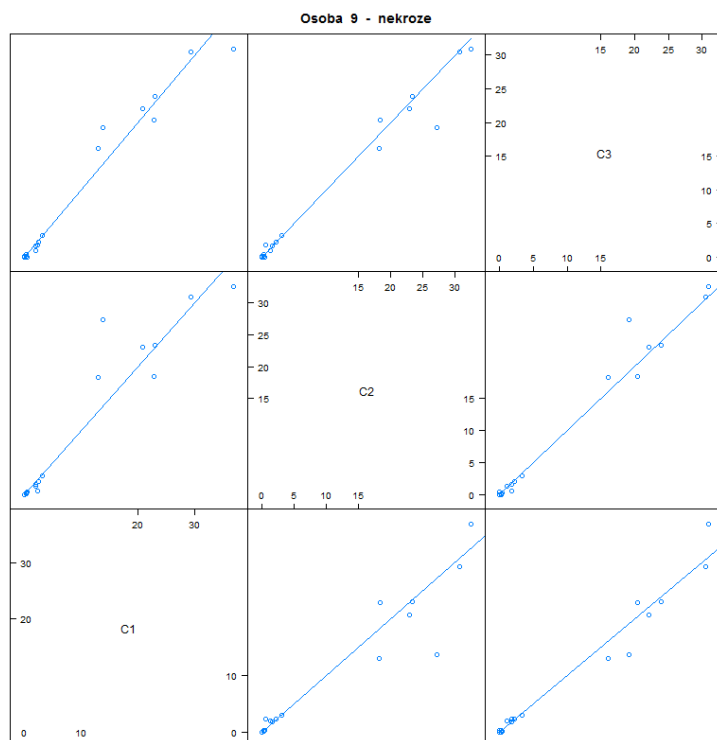
Grafikoni 26 i 27 koje prikazuju dijagrame raspršenja mjerenja fibrina i granulacija sedme osobe pokazuju slično sistematsko odstupanje prvog mjerenja s nižim procjenama udjela fibrina, a višim granulacija, ali bez smanjenja varijabilnosti u sljedećim mjerenjima.

Raspršenja mjerenja osme osobe (grafikoni 28 do 30) izrazito su visoka, u skladu s njezinim nedostatkom iskustva u ovakvim mjerenjima.

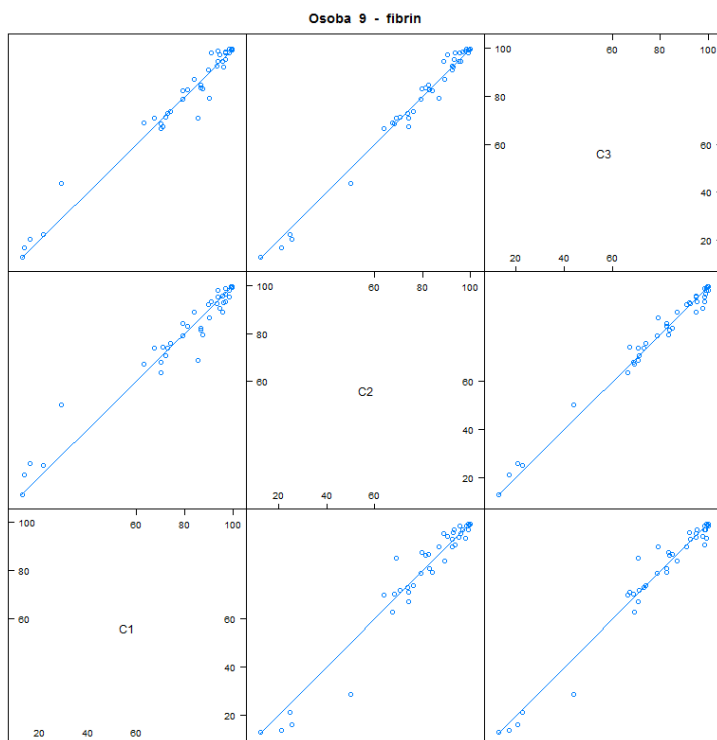
Objektivno mjerenje provedeno je od strane jednog ispitivača (osoba C). Inicijalno provedena mjerenja pokazala su da se standardna devijacija ponovljenih mjerenja svih tipova tkiva na istoj slici primjenom objektivnog mjerenja za iskusnog ispitivača na 95% fotografija kreće do 6. To znači da je standardna greška procjene srednje vrijednosti mjerenja za tri ponovljena mjerenja do 3,5. Za detekciju t-testom značajne razlike uparenih mjerenja od 3 postotne točke uz standardnu devijaciju 6, razinu statističke značajnosti $p < 0,01$ i snagu testa 0,8 potrebno je provesti mjerenje 34 fotografija. Pri tom prosječne vrijednosti tri objektivna mjerenja mogu predstavljati referentne vrijednosti za analizu koju provodi elektronički uređaj s programskom podrškom. U cilju kvalitetnije statističke značajnosti nije uzet minimalni broj preporučenih fotografija, već je za obradu uzeto 40 fotografija. Odabran je najbolji ispitivač od tri inicijalno testirana ispitivača, odnosno onaj čija je standardna greška procjene srednje vrijednosti tri mjerenja bila najmanja, a intraklas korelacijski koeficijent kao indikator pouzdanosti mjerenja najveći.

Ova je osoba ponovila mjerenja tri puta u razmaku od 6 tjedana.

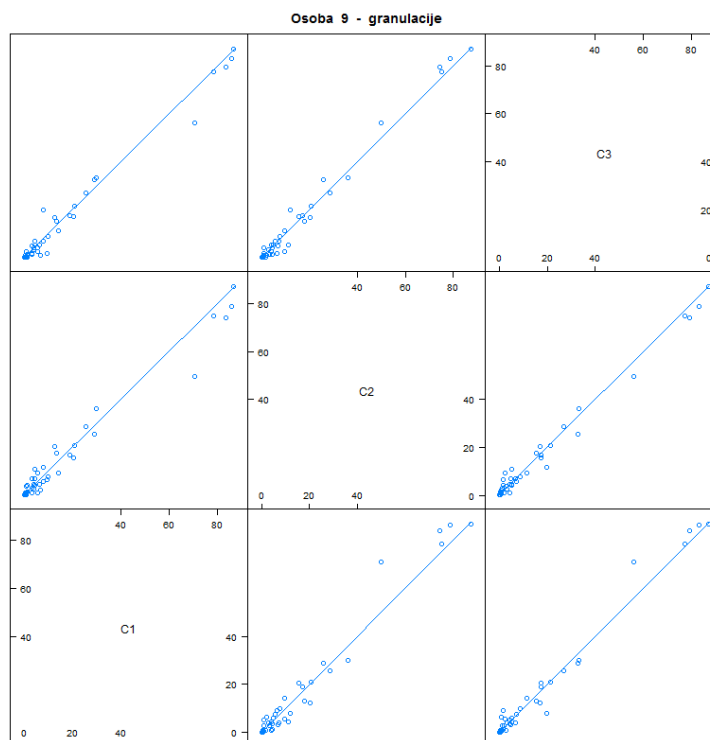
Ista je analiza i odnos između pojedinih mjerenja, kao i kod ocjenjivanja subjektivnih mjerenja, učinjena i za objektivno mjerenje, odnosno analizu fotografije uz pomoć računala, te su rezultati grafički prikazani na grafikonima 30 do 32.



Grafikon 30 Dijagram raspršenja mjerenja udjela nekroze za objektivno mjerenje (C)



Grafikon 31 Dijagram raspršenja mjerenja udjela fibrina za objektivno mjerenje (C)

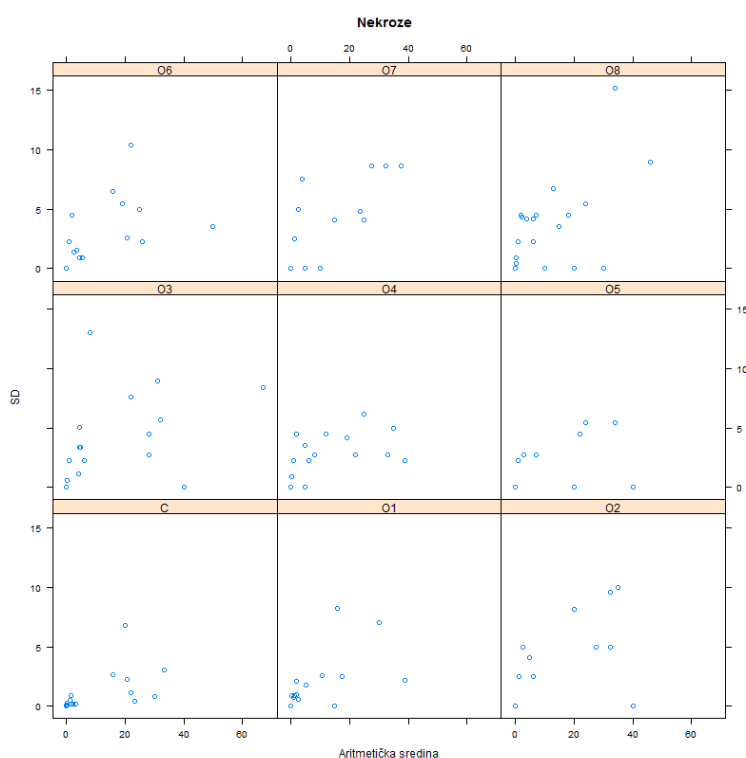


Grafikon 32 Dijagram raspršenja mjerenja udjela granulacija za objektivno mjerenje (C)

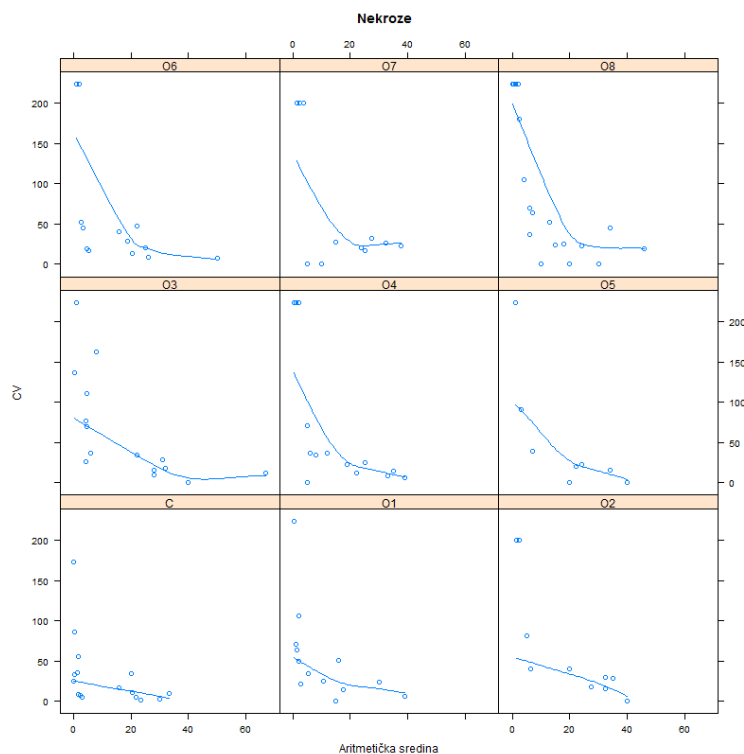
Mjerenja provedena objektiviziranom metodom očekivano pokazuju najveća podudaranja. Kod tih je mjerenja greška u procjeni površine smanjena na najmanju moguću mjeru i praktično je jedini izvor greške vizualna procjena vrste tkiva.

Ponovljena mjerenja nam u skladu s formulom (3) omogućavaju procjenu razdiobe grešaka mjerenja ε_{ij}^k kao odstupanja pojedinih mjerenja od aritmetičke sredine ponovljenih mjerenja iste slike od strane iste osobe. Za svaku osobu i fotografiju izračunali smo standardnu devijaciju, koeficijent varijacije i srednje apsolutno odstupanje mjerenja od aritmetičke sredine. Grafikoni 33 do 35 prikazuju dijagrame raspršenja ova tri pokazatelja u odnosu na aritmetičku sredinu mjerenja po osobi i vrsti tkiva. Na grafikonima je nacrtana i kontinuirana neparametrijska procjena oblika povezanosti loess, koja olakšava interpretaciju dijagrama raspršenja. U slučaju nekroza nije uvijek bilo moguće izračunati takvu funkciju, pa ona nije prikazana. Koeficijent varijacije nije moguće izračunati kada je aritmetička sredina jednaka 0, pa fotografije koje prikazuju koeficijent varijacije prikazuju samo one rezultate kod kojih je aritmetička sredina bila veća od

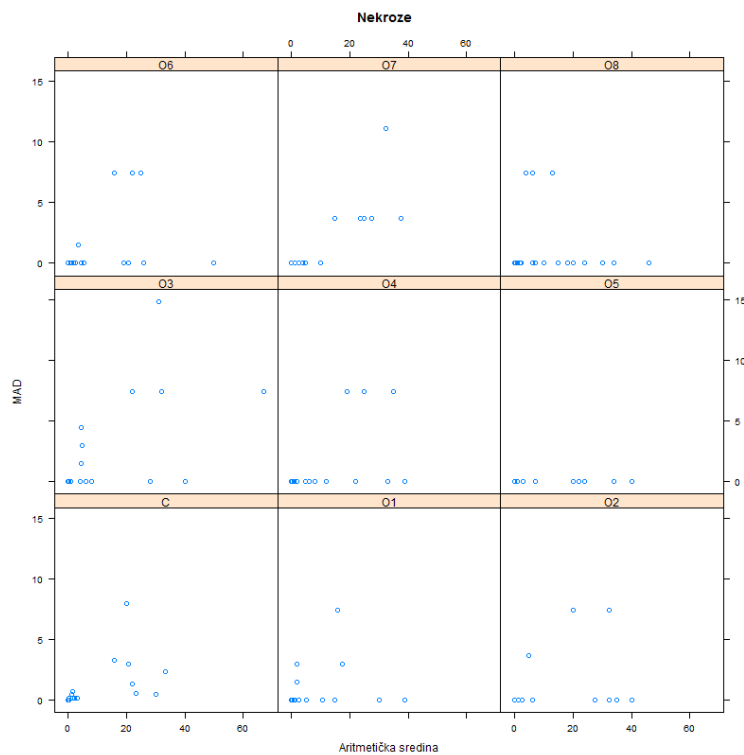
0. Standardna devijacija i srednje apsolutno odstupanje za sve tri vrste tkiva pokazuju veće vrijednosti u sredini raspona vrijednosti (oko 50%) i manje prema ekstremima vrijednosti (0% i 100%). Taj trend međutim nije jednako izražen za sve osobe, već je izraženiji kod osoba koje imaju manje iskustva u mjerenju i veću varijabilnost greške mjerenja. Kod objektiviziranog načina mjerenja, kao i kod najiskusnije osobe takav trend nije izražen. Koeficijent varijacije pokazuje gotovo linearan pad s porastom aritmetičkih sredina, pa možemo odbaciti hipotezu o relativnim greškama, tj. možemo zaključiti da je model aditivnih grešaka prikladniji za ova mjerenja.



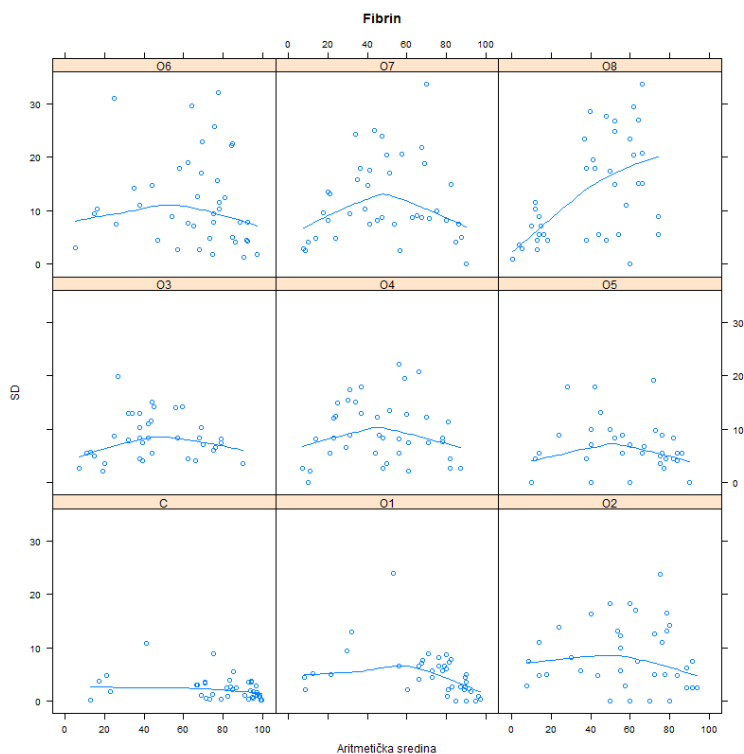
Grafikon 33 Dijagram raspršenja standardnih devijacija mjerenja u odnosu na aritmetičku sredinu za procjenu udjela nekroza na fotografijama



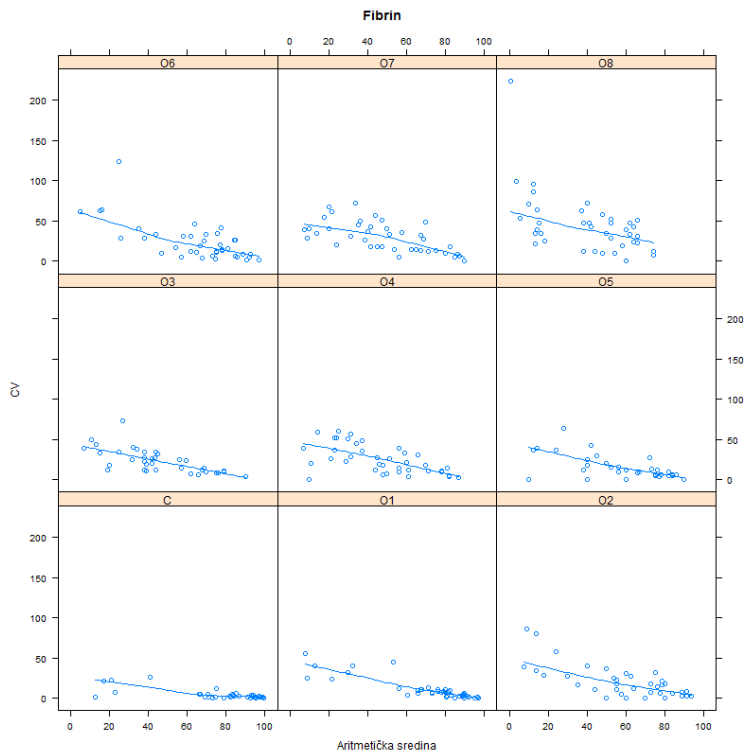
Grafikon 34 Dijagram raspršenja koeficijenta varijacije mjerjenja u odnosu na aritmetičku sredinu za procjene udjela nekroza na slikama. (Napomena: Nisu prikazani rezultati mjerjenja za slike na kojima nema nekroza za koje nije moguće izračunati koeficijent varijacije)



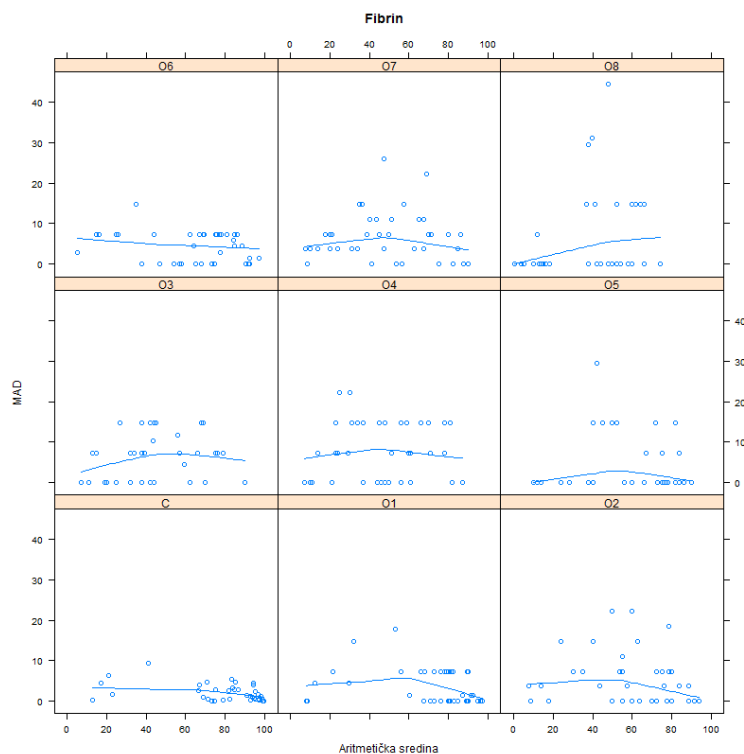
Grafikon 35 Dijagram raspršenja srednjeg apsolutnog odstupanja mjerjenja u odnosu na aritmetičku sredinu za procjene udjela nekroza na slikama



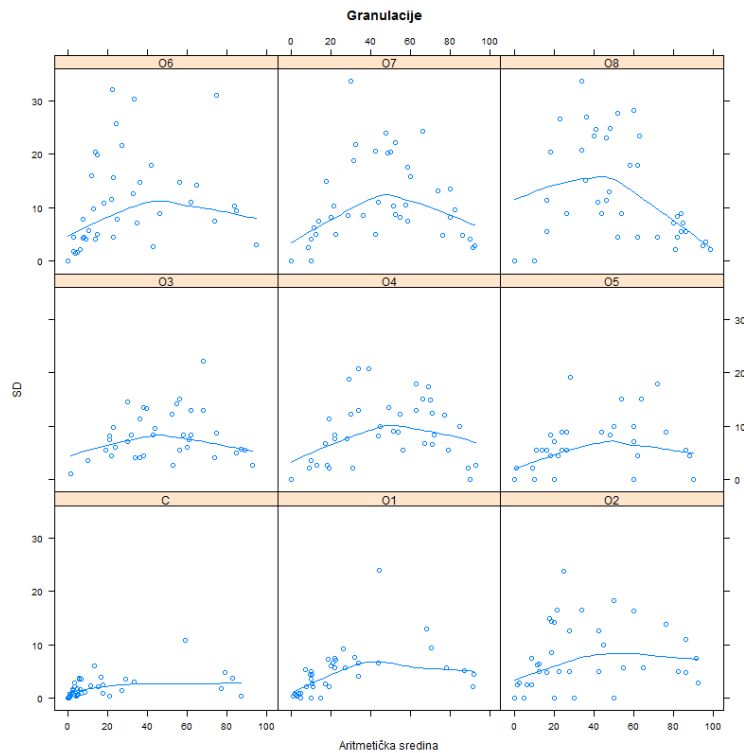
Grafikon 36 Dijagram raspršenja standardnih devijacija mjerjenja u odnosu na aritmetičku sredinu za procjene udjela fibrina na fotografijama



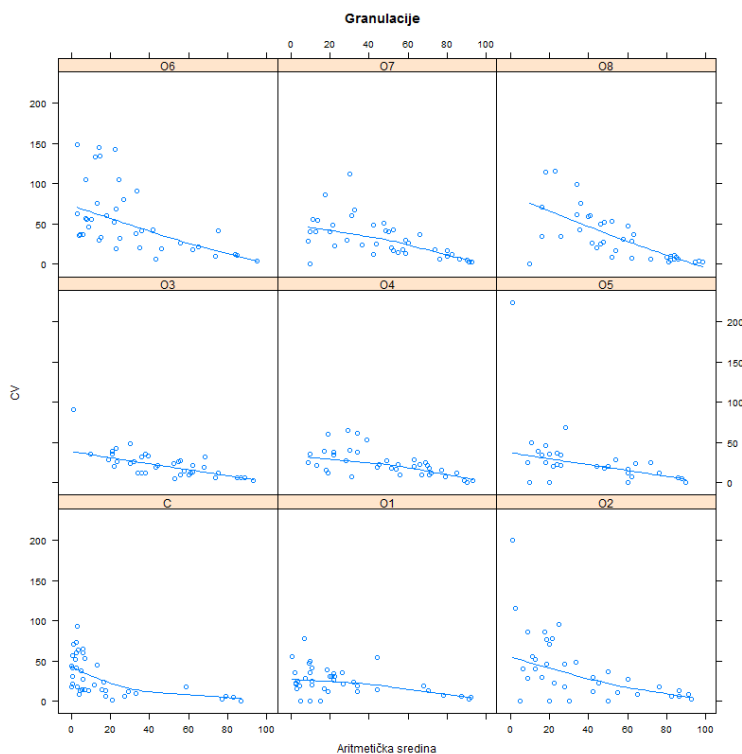
Grafikon 37 Dijagram raspršenja koeficijenta varijacije mjerjenja u odnosu na aritmetičku sredinu za procjene udjela fibrina na fotografijama



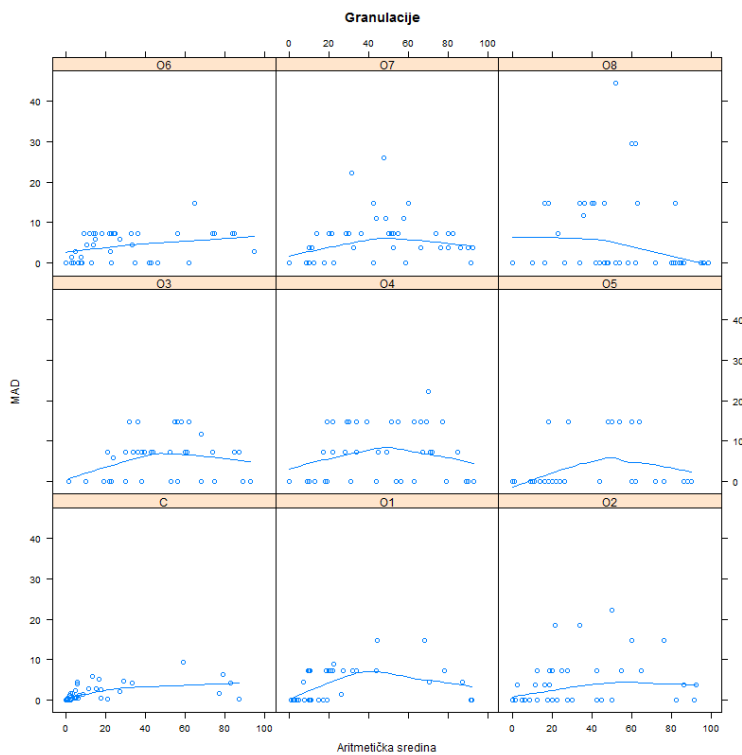
Grafikon 38 Dijagram raspršenja srednjeg apsolutnog odstupanja mjerenja u odnosu na aritmetičku sredinu za procjene udjela fibrina na fotografijama



Grafikon 39 Dijagram raspršenja standardnih devijacija mjerenja u odnosu na aritmetičku sredinu za procjene udjela granulacija na fotografijama



Grafikon 40 Dijagram raspršenja koeficijenta varijacije mjerenja u odnosu na aritmetičku sredinu za procjene udjela granulacija na fotografijama

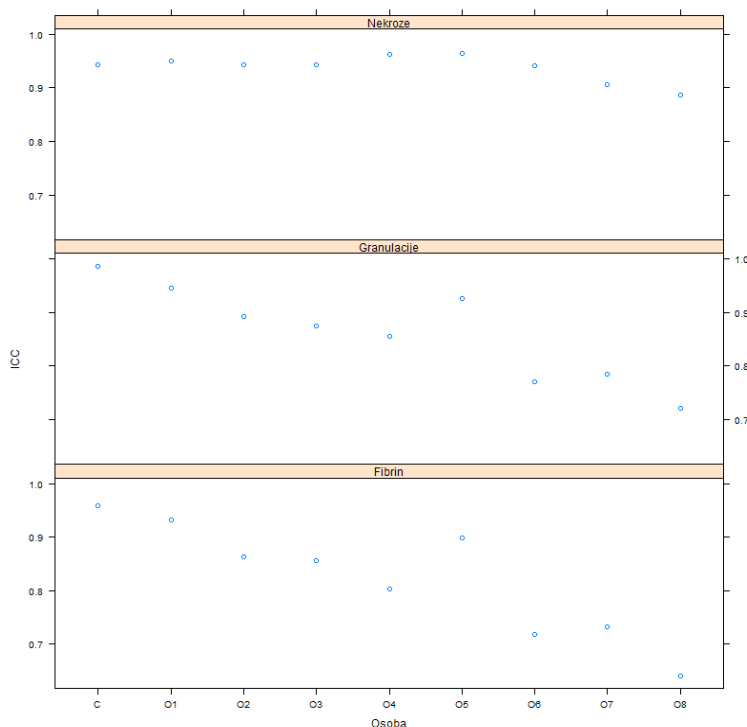


Grafikon 41 Dijagram raspršenja srednjeg apsolutnog odstupanja mjerenja u odnosu na aritmetičku sredinu za procjene udjela granulacija na fotografijama

Tabela 13 prikazuje procjenu pouzdanosti mjerenja za svaku osobu i vrstu tkiva (intraklas korelacijski koeficijent - model 2 - model analize varijance sa slikom i osobom kao slučajnim faktorima). Isti podaci prikazani su grafički na grafikonu 42.

Tabela 13 Pouzdanost mjerenja po osobi i vrsti tkiva

Osoba	Vrsta.tkiva	ICC
O1	N	0.95021
O2	N	0.94374
O3	N	0.94359
O4	N	0.96229
O5	N	0.96449
O6	N	0.94189
O7	N	0.90557
O8	N	0.88712
C	N	0.94254
O1	F	0.93178
O2	F	0.86357
O3	F	0.85568
O4	F	0.80364
O5	F	0.89889
O6	F	0.71745
O7	F	0.73262
O8	F	0.64075
C	F	0.95833
O1	G	0.94515
O2	G	0.89194
O3	G	0.87443
O4	G	0.85488
O5	G	0.92563
O6	G	0.76992
O7	G	0.78487
O8	G	0.72147
C	G	0.98636



Grafikon 42 Pouzdanost mjerenja udjela površine raznih vrsta tkiva po osobama (mjerena intraklas korelacijskim koeficijentom ICC)

Iz grafičkog prikaza jasno je vidljivo da je najveća pouzdanost objektiviziranog mjerenja (C). Osobe 1 do 8 (O1 do O8) poredane su u padajućem nizu obzirom na iskustvo u mjerenju.

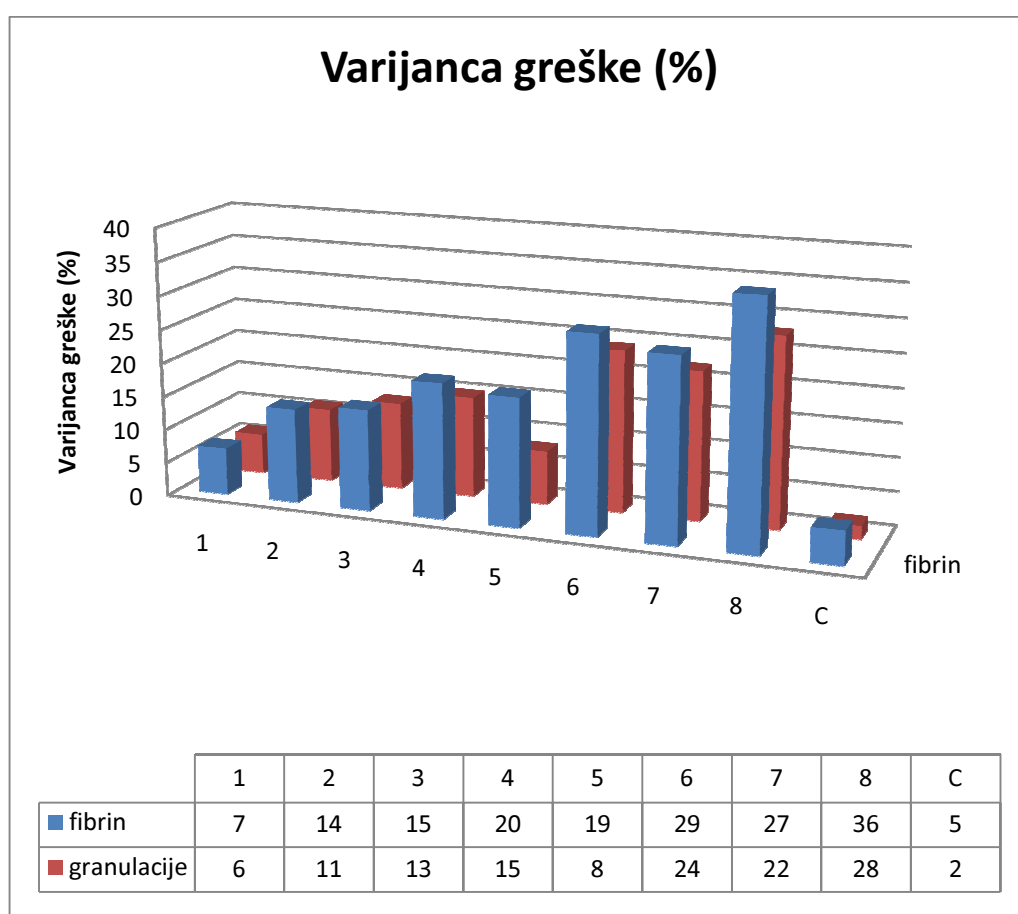
Za granulacije i fibrin razina pouzdanosti mjerenja pada od prve prema osmoj osobi, uz izuzetak pete osobe, koja ima veću pouzdanost mjerenja od one koju bismo očekivali obzirom na razinu iskustva.

Kod nekroza koje su manje zastupljene, veliki broj slika na kojima se ne pojavljuju nekroze podiže prosječnu pouzdanost mjerenja, jer se na tim slikama rezultati apsolutno podudaraju.

Obzirom da je intraklas korelacijski koeficijent definiran kao omjer varijance pravih vrijednosti i ukupne varijance, možemo zaključiti da varijanca greške kod osobe bez iskustva - osoba 8 (O8) može prijeći i 35% ukupne varijance. Kod iskusne osobe varijanca greške ostaje ispod 7% ukupne varijance, a kod objektiviziranog mjerenja ona je čak ispod 5% ukupne varijance. Osobe sa sre-

dnjom razinom iskustva imaju udio varijance greške u ukupnoj varijabilnosti između 15% i 20%.

Rezultati varijance greške kod subjektivne procjene svih ispitivača (1-8) i objektivnog mjerenja (C) grafički su prikazani na Grafikonu 43. Osoba 1 je osoba s dugogodišnjim iskustvom, osobe 2-4 su osobe s relativnim iskustvom, osobe 5-7 su osobe s manjim iskustvom i osoba 8 je osoba bez iskustva u području kroničnih rana.



Grafikon 43 Usporedba varijanca greške kod subjektivnog i objektivnog mjerenja

Za svaku vrstu tkiva provedena je analiza varijance mješovitim modelom u kojem su slika, osoba i mjerenje ugniježđeno unutar osobe bili slučajni faktori. Uspoređena su četiri modela za svaku vrstu tkiva. Prvi model sadržavao je samo fotografiju kao slučajni faktor, drugi je sadržavao fotografiju i osobu kao slu-

čajne faktore, treći je uključio uz prethodne faktore i mjerenje ugniježđeno unutar osobe, a četvrti je uz prethodne faktore uključio i interakciju između slike i osobe. Tabele 14 do 16 pokazuju rezultate analize varijance za tri vrste tkiva.

Tabela 14 Usporedba četiri modela analize varijance za nekroze

Model	Df	AIC	BIC	logLik	χ^2	Df	p
1	3	9392	9408	-4693			
2	4	9317	9339	-4654	76.9	1	<0.0001
3	5	9317	9344	-4654	1.9	1	0.16957
4	6	8802	8834	-4395	517.2	1	<0.0001

Tabela 15 Usporedba četiri modela analize varijance za fibrin

Model	Df	AIC	BIC	logLik	χ^2	Df	p
1	3	14437	14453	-7215			
2	4	13607	13628	-6799	832.4	1	<0.0001
3	5	13583	13610	-6787	25.4	1	<0.0001
4	6	13212	13244	-6600	373.6	1	<0.0001

Tabela 16 Usporedba četiri modela analize varijance granulacije

Model	Df	AIC	BIC	logLik	χ^2	Df	p
1	3	14310	14326	-7152			
2	4	13520	13541	-6756	792.4	1	<0.0001
3	5	13500	13527	-6745	22.0	1	<0.0001
4	6	13131	13163	-6559	370.8	1	<0.0001

Tabele 17 do 19 prikazuju procjenu komponenti varijance izabranih modela za tri vrste tkiva. Između osoba za granulacije je procijenjena na 16,3%, a za fibrin na 20,4%. Varijabilnost mjerenja za nekroze odražava činjenicu da na oko 75% slika nije prisutna nekroza, te je na njima postignuta potpuna podudarnost mjerenja svih osoba. Komponenta interakcije između fotografije i osobe je također znatna (oko 10%) – što ukazuje da je uz sistematsko odstupanje pojedine osobe za sve fotografije bilo prisutno i sistematsko odstupanje svih mjerenja pojedine fotografije za istu osobu, tako da su mjerenja iste fotografije visoko konzistentna, ali mjerenja raznih fotografija samo djelomično su pod utje-

cajem konzistentnog sistematskog odstupanja pojedinih osoba. Kada se uzmu u obzir sva mjerenja svih osoba, onda je svega nešto više od 53% varijance fibrina i nešto više od 61% varijance granulacija objašnjeno „pravim“ udjelima površina tkiva na slikama. Ostatak varijance je posljedica sistematskih i slučajnih grešaka u subjektivnim procjenama.

Tabela 17 Rezultati analize varijance sa slučajnim faktorima za nekroze

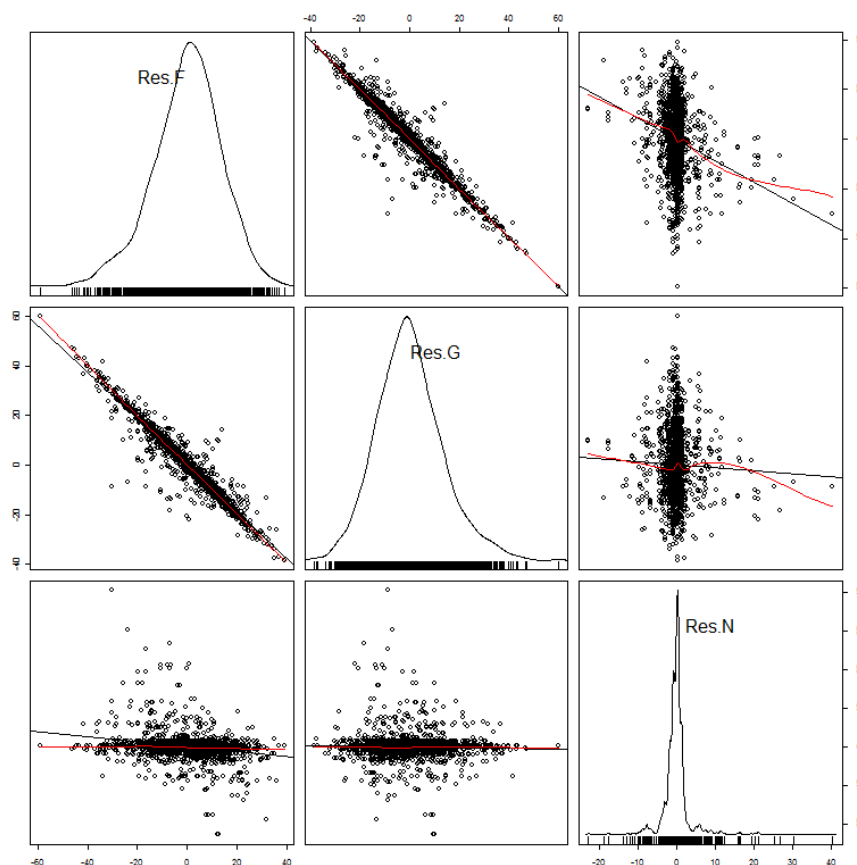
Faktor	Varijanca	St.dev.	Dio ukupne var.
Slika	111,721	10,57	87,4%
Osoba	0,772	0,879	0,6%
Osoba x Slika	7,643	2,765	6,0%
Mjerenje (Osoba)	0,321	0,566	0,3%
Rezidual	7,391	2,719	5,8%

Tabela 18 Rezultati analize varijance sa slučajnim faktorima za fibrin

Faktor	Varijanca	St.dev.	Dio ukupne var.
Slika	448,164	21,170	53,7%
Osoba	169,737	13,028	20,4%
Slika x Osoba	90,479	9,512	10,8%
Mjerenje (Osoba)	11,365	3,371	1,4%
Rezidual	114,255	10,689	13,7%

Tabela 19 Rezultati analize varijance sa slučajnim faktorima za granulacije

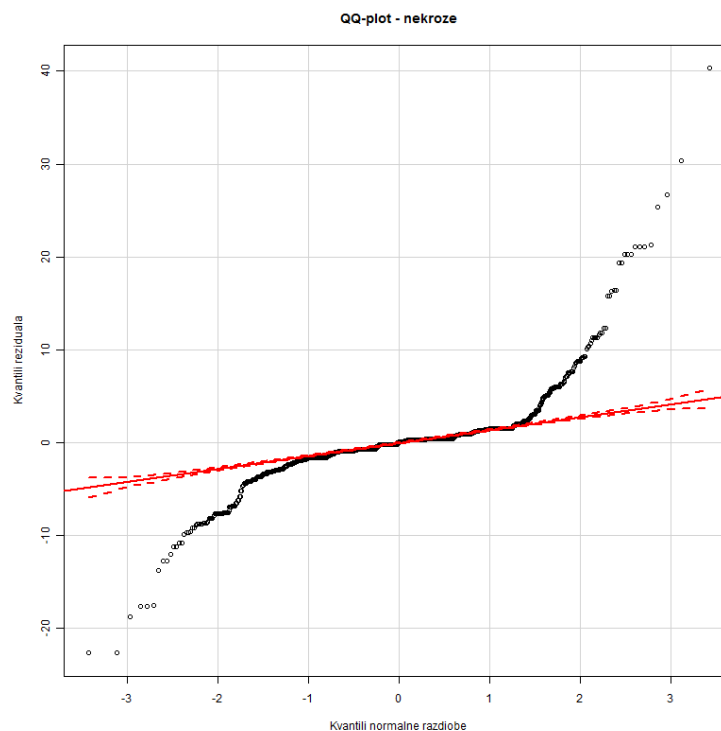
Faktor	Varijanca	St.dev.	Dio ukupne var.
Slika	574,74	23,974	61,8%
Osoba	151,53	12,31	16,3%
Slika x Osoba	86,064	9,277	9,3%
Mjerenje (Osoba)	9,912	3,148	1,1%
Rezidual	108,074	10,396	11,6%



Grafikon 44 Matrica dijagrama raspršenja reziduala analize varijance za tri vrste tkiva

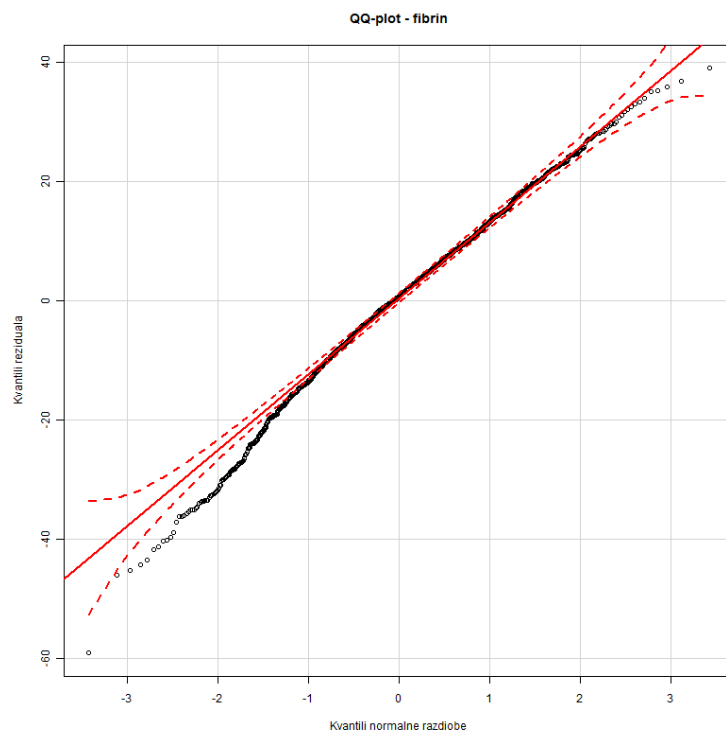
Grafikon 44 prikazuje matricu raspršenja reziduala analize varijance za tri vrste tkiva. Na dijagonali su prikazani histogrami distribucije reziduala. Grafikon prikazuje međusobni odnos reziduala analize varijance za tri vrste tkiva. Obzirom da je udjel i zbroj površina tri vrste tkiva jednak 100%, očekivan je rezultat linearne ovisnosti reziduala fibrina i granulacija. Reziduali nekroza nisu povezani ni s jednim od ostalih reziduala. Distribucija reziduala iz analize varijance fibrina je blago iskošena lijevo, a ona za granulacija je blago iskošena desno. Nasuprot tome, distribucija reziduala iz analize varijance za nekroze je izrazito uska, što smo mogli i očekivati jer je na više od 75% slika nema nekroza.

Grafikoni 45 do 47 prikazuju QQ-plot reziduala analiza varijance tri tipa tkiva u odnosu na normalnu distribuciju.

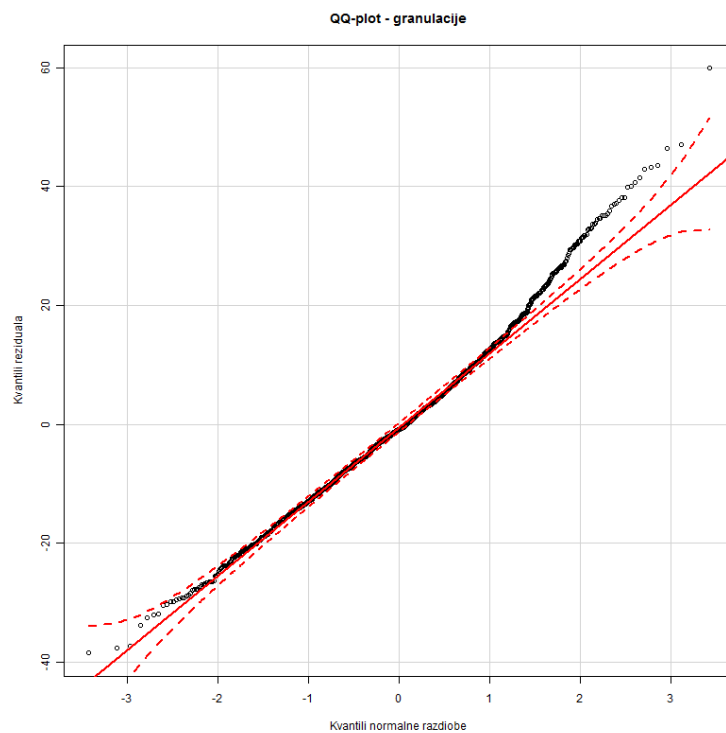


Grafikon 45 QQ-plot distribucije reziduala varijance za nekrozu u odnosu na normalnu distribuciju

Grafikon 46 potvrđuje značajno odstupanje reziduala nekroza od normalne distribucije. Obzirom na povezanost sva tri mjerenja u ovoj analizi nije provedena dodatna analiza nekroza nekom od robustnih metoda ili samo na poduzorku slika na kojima je bilo nekroza. To bi mogao biti predmet nekog drugog istraživanja.



Grafikon 46 QQ-plot distribucije reziduala analize varijance za fibrin u odnosu na normalnu distribuciju



Grafikon 47 QQ-plot distribucije reziduala analize varijance za granulacije u odnosu na normalnu distribuciju

Grafikoni 46 i 47 pokazuju blaga odstupanja od normalnosti reziduala analize varijance za fibrin i granulacije. Obzirom na veličinu uzorka (ukupno 1680 mjerenja svake vrste tkiva) i gotovo potpuno balansirani dizajn ne očekuje se da takva blaga odstupanja imaju znatan utjecaj na rezultate analize varijance.

Temeljem svih navedenih analiza može se zaključiti da je varijanca greške mjerenja udjela pojedinih vrsta tkiva subjektivnom procjenom izrazito velika te da nije moguće na temelju samo subjektivnih procjena odrediti zlatni standard za evaluaciju točnosti i preciznosti takvih mjerenja. Iz naših mjernih podataka jedino mjerenja najiskusnijih osoba bi mogla uvjetno predstavljati iskoristivu podlogu za stvaranje zlatnog standarda. Po svim analizama objektivizirano mjerenje udjela pojedinih vrsta tkiva pokazalo je najbolju točnost, preciznost i pouzdanost. Stoga u ostatku analize procjenjujemo točnost i preciznost mjerenja uzimajući objektivizirano mjerenje kao referentno mjerenje.

Tabele 20 do 21 prikazuju deskriptivne pokazatelje apsolutnih odstupanja mjerenja od referentnih vrijednosti za tri vrste tkiva.

Tabela 20 pokazuje rezultate analize apsolutnih odstupanja od referentnih vrijednosti za nekroze. Obzirom na mali udio nekroza, ta su odstupanja relativno mala. Obzirom da je maksimalno odstupanje temeljeno na samo jednoj, najvećoj vrijednosti, kako bi se izuzele moguće greške bilježenja izračunali smo i 95%-tni kvantil P95%. Samo osobe tri i šest imaju P95% iznad 10 postotnih bodova.

Tabela 20 Deskriptivni pokazatelji apsolutnog odstupanja mjerenja nekroza od referentnih vrijednosti po osobama

Osoba	N	\bar{x}	SD	Min	Q1	Med	Q3	P95%	Max
O1	200	1,3	2,8	0,0	0,0	0,0	0,7	8,1	12,1
O2	160	2,3	4,8	0,0	0,0	0,0	1,9	9,8	24,2
O3	200	2,9	6,6	0,0	0,0	0,0	2,8	13,1	46,6
O4	200	1,6	2,8	0,0	0,0	0,0	2,8	6,9	14,4
O5	200	1,2	2,6	0,0	0,0	0,0	1,5	6,9	14,2
O6	200	1,8	4,2	0,0	0,0	0,0	1,6	10,1	24,8
O7	160	1,7	3,1	0,0	0,0	0,0	2,8	9,4	14,8
O8	200	2,4	4,6	0,0	0,0	0,0	3,3	9,8	29,8
W	40	1,3	3,5	0,0	0,0	0,1	0,8	7,4	17,4

Iz tabele 21 očito je da je najmanje srednje apsolutno odstupanje od referentnih vrijednosti postigao računalni program (W), a slijede ga osoba jedan, osoba šest i osoba dva. Sličan rezultat pokazuje i standardna devijacija apsolutnih odstupanja, jedino što osobe šest i dva zamjenjuju mjesta. Samo računalni program ima maksimalno odstupanje manje od 50 postotnih bodova. Samo računalni program i osoba jedan imaju P95 oko 25 postotnih bodova, za sve ostale osobe to je odstupanje iznad 49 postotnih bodova.

Tabela 21 Deskriptivni pokazatelji apsolutnog odstupanja mjerenja fibrina od referentnih vrijednosti po osobama

Osoba	N	\bar{x}	SD	Min	Q1	Med	Q3	P95%	Max
O1	200	10,4	10,6	0,3	3,3	7,9	13,7	25,4	66,3
O2	160	19,3	14,7	0,1	7,9	14,8	24,6	49,1	63,4
O3	200	35,1	19,3	2,1	20,6	33,4	47,8	71,0	89,2
O4	200	32,6	21,0	0,8	13,7	29,3	51,0	69,7	81,0
O5	200	20,3	15,9	0,4	8,5	14,8	30,9	53,1	65,1
O6	200	16,3	16,9	0,3	4,3	10,0	20,9	52,5	78,4
O7	160	30,2	21,7	0,4	10,9	24,6	46,5	68,8	84,2
O8	200	39,5	23,8	2,9	20,9	34,4	61,1	79,3	87,4
W	40	3,8	7,4	0,1	0,6	1,2	1,9	23,8	29,4

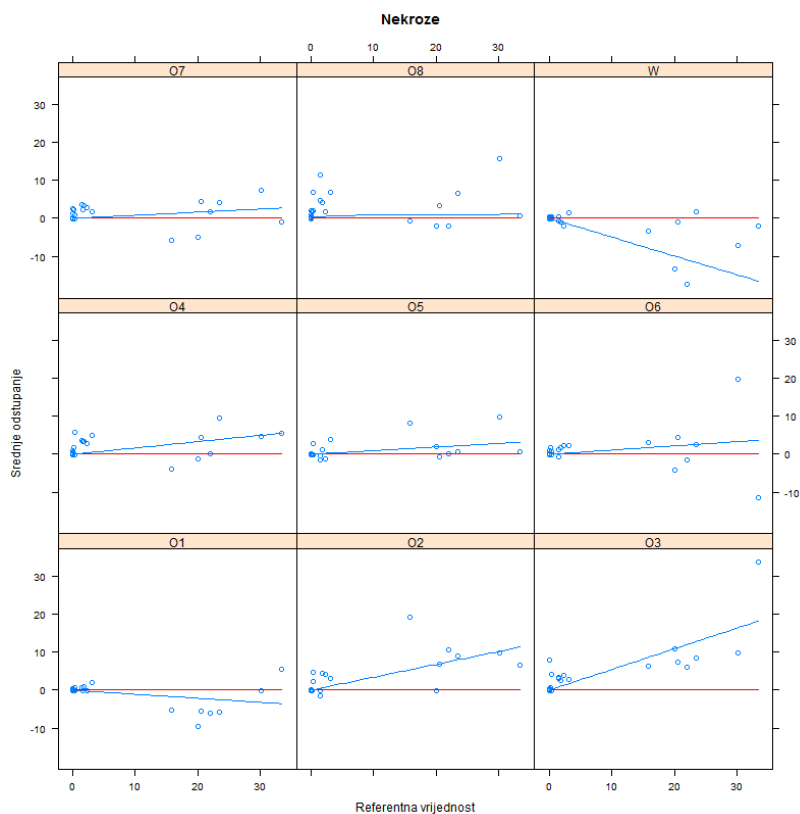
Tabela 22 Pokazuje rezultate slične onima za fibrin. Računalni program (W) ima najmanja apsolutna srednja odstupanja, a prate ga osoba jedan, osoba šest i osoba dva. Po standardnim devijacijama apsolutnih odstupanja rezultat je

sličan uz zamjenu osoba šest i dva. Samo računalni program i osoba jedan imaju P95% ispod 25 postotnih bodova. Kod osoba dva i šest P95% je nešto ispod 50 postotnih bodova, a kod svih ostalih osoba znatno iznad 50.

Tabela 22 Deskriptivni pokazatelji apsolutnog odstupanja mjerenja granulacija od referentnih vrijednosti po osobama

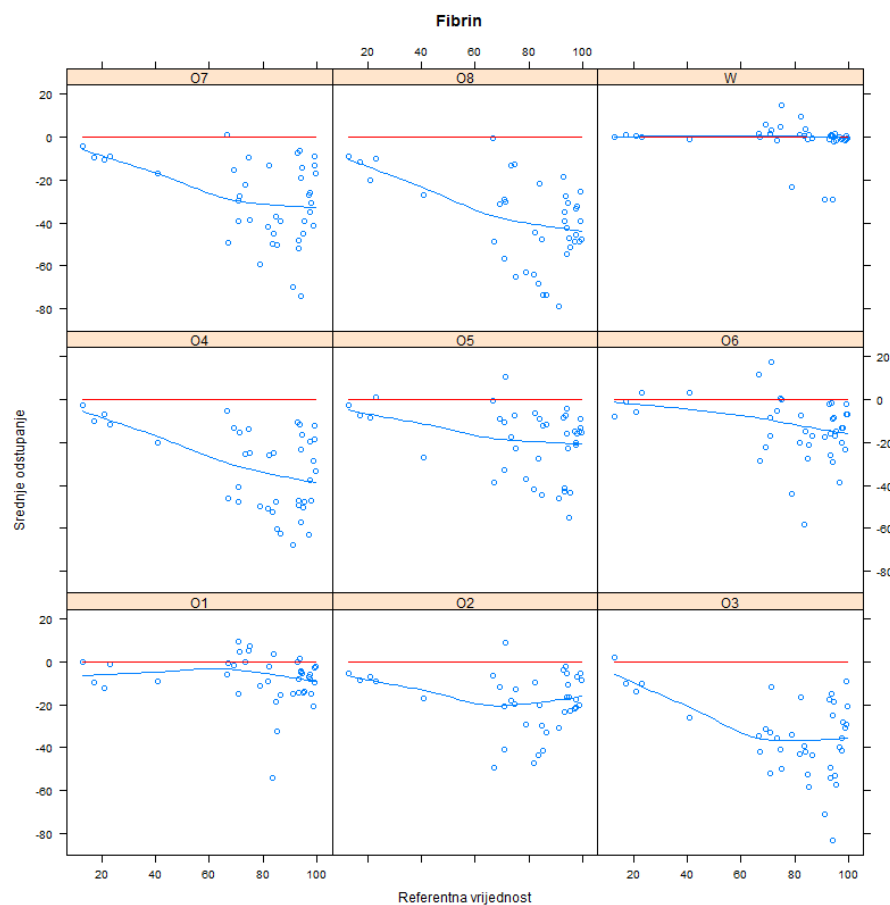
Osoba	N	\bar{x}	SD	Min	Q1	Med	Q3	P95%	Max
O1	200	9,7	10,9	0,1	2,3	6,9	13,3	24,8	66,8
O2	160	17,3	15,0	0,1	4,7	13,0	24,6	46,9	63,5
O3	200	32,4	19,7	0,1	16,8	29,3	45,1	66,8	89,2
O4	200	31,6	21,0	0,1	13,0	29,1	49,2	68,4	79,2
O5	200	19,8	16,7	0,1	6,9	16,7	30,9	53,1	65,1
O6	200	15,0	17,0	0,1	3,1	8,4	20,3	49,2	78,5
O7	160	29,4	22,0	0,1	9,6	22,9	48,1	68,3	84,2
O8	200	37,6	24,4	0,1	15,9	33,1	59,5	77,6	84,2
W	40	3,1	7,4	0,0	0,3	0,9	1,4	23,8	31,3

Grafikoni 48 do 50 pokazuju srednja odstupanja ponovljenih mjerenja od referentnih vrijednosti u ovisnosti o referentnim vrijednostima za svaki tip tkiva.



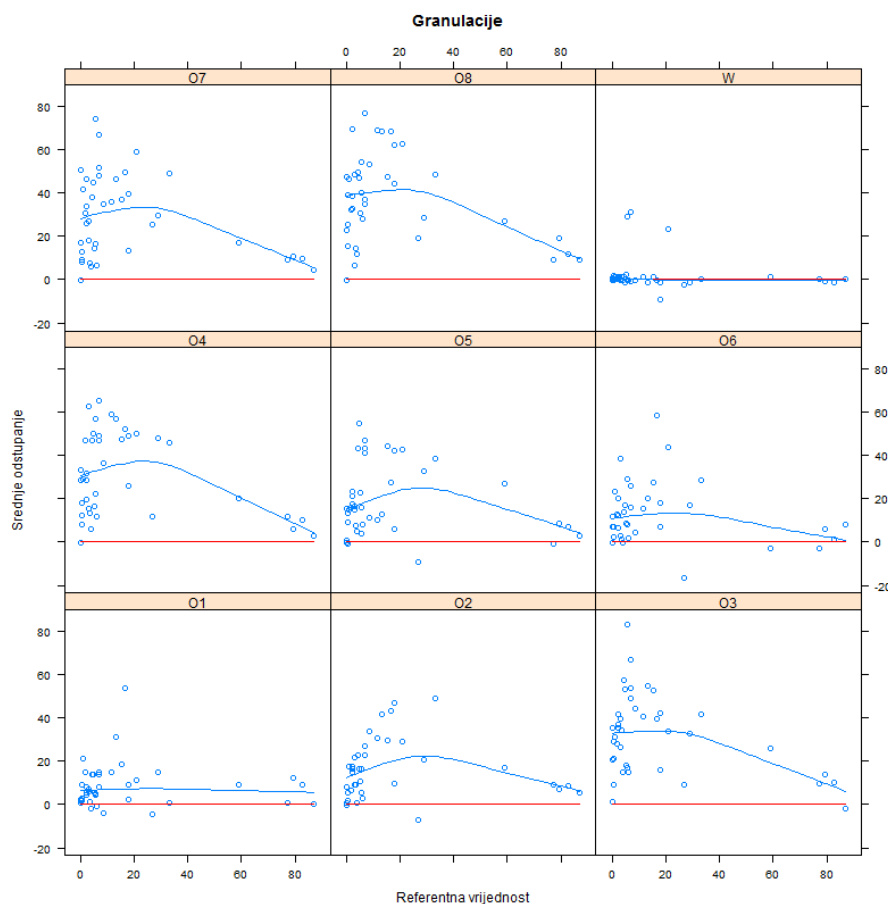
Grafikon 48 Srednje odstupanje ponovljenih mjerenja nekroza u odnosu na referentnu vrijednost po osobama

Većina mjerenja nekroza grupirana je oko 0, ali kod slika koje imaju veće referentne vrijednosti odstupanja od referentnih vrijednosti su znatna.



Grafikon 49 Srednje odstupanje ponovljenih mjerenja fibrina u odnosu na referentnu vrijednost po osobama

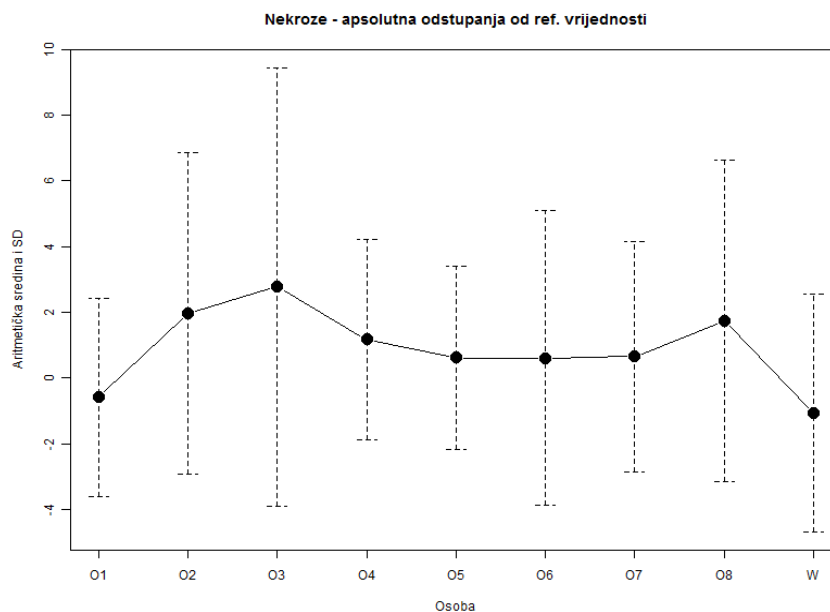
U slučaju fibrina subjektivne procjene sustavno podcjenjuju površinu fibrina, s time da je najmanje odstupanje osobe jedan, a jedino računalni program nema sistematski bias, već se nelinearna neparametrijska loess krivulja poklapa s pravcem $y=0$.



Grafikon 50 Srednje odstupanje ponovljenih mjerenja granulacija u odnosu na referentnu vrijednost po osobama

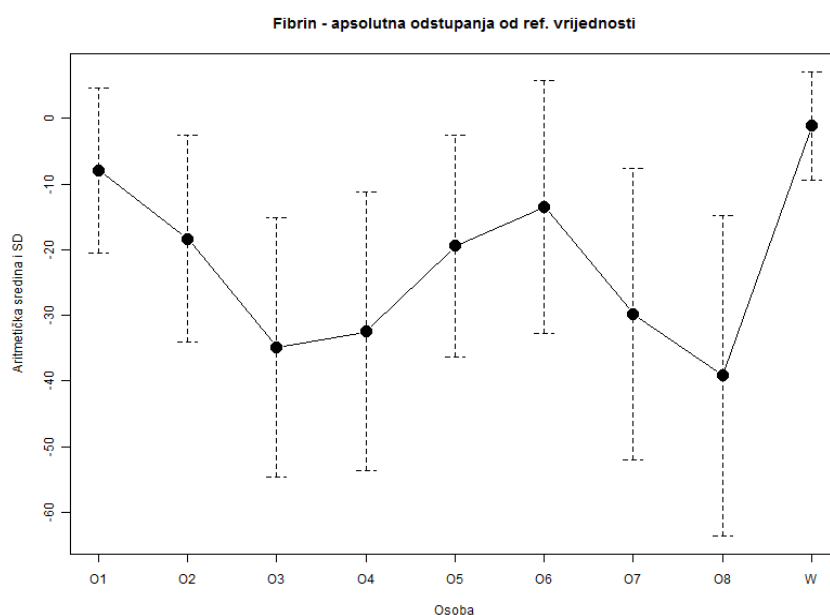
Rezultati analize odstupanja od referentnih vrijednosti za granulacije pokazuju rezultat suprotan od onog za fibrin, tj. većina subjektivnih procjena površina granulacija precjenjuje te površine u odnosu na referentne vrijednosti. Najmanje je odstupanje subjektivnih procjena osobe jedan, a računalni program jedini pokazuje ravnomjerno raspršenje oko pravca $y=0$.

Sumarni prikaz srednjih odstupanja od referentnih vrijednosti po osobama za sve tri vrste tkiva prikazan je na grafikonima 51 do 53.



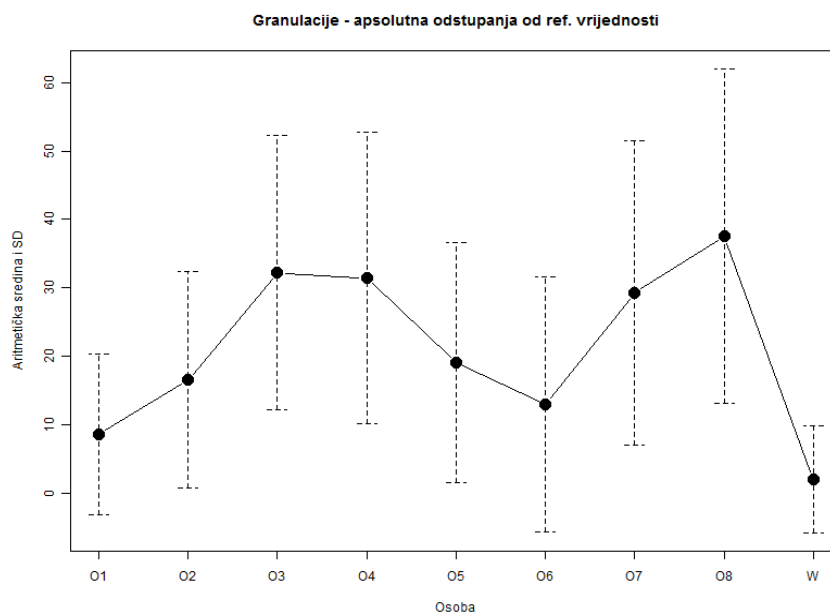
Grafikon 51 Srednje vrijednosti i standardne devijacije odstupanja od referentnih vrijednosti mjerenja nekroza po osobama

Na grafikonu 51 jasnije se očitavaju srednja odstupanja koja su bliža 0 (W i Osoba 1), kao i osobe čija mjerenja su manje varijabilna (kraći rasponi standardnih devijacija) osoba 5, 6 i 1.



Grafikon 52 Srednje vrijednosti i standardne devijacije odstupanja od referentnih vrijednosti mjerenja fibrina po osobama

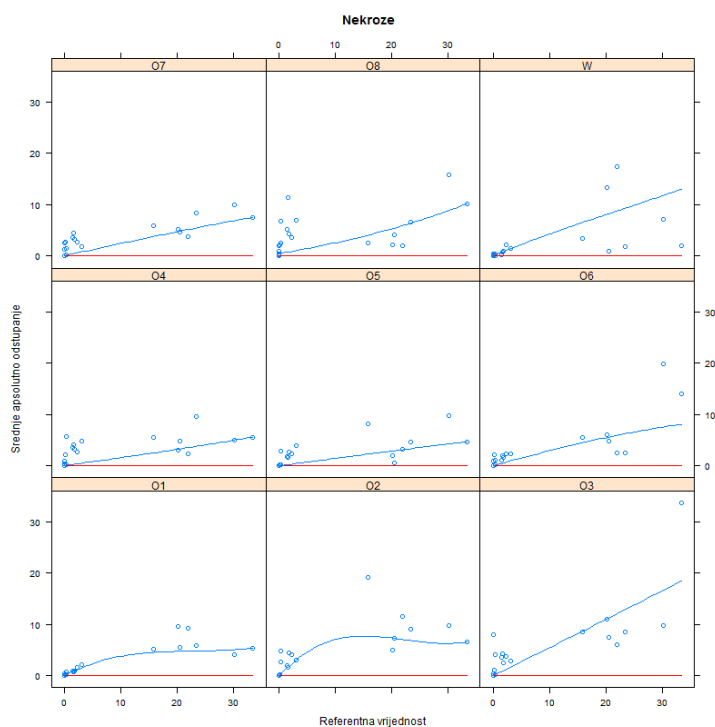
Grafikon jasno pokazuje kako većina osoba podcjenjuje površinu fibrina u odnosu na referentne vrijednosti. Jedino računalni program (W) i osoba 1 su blizu 0. Oni istovremeno imaju i najmanju varijabilnost mjerenja.



Grafikon 53 Srednje vrijednosti i standardne devijacije odstupanja od referentnih vrijednosti mjerenja granulacija po osobama

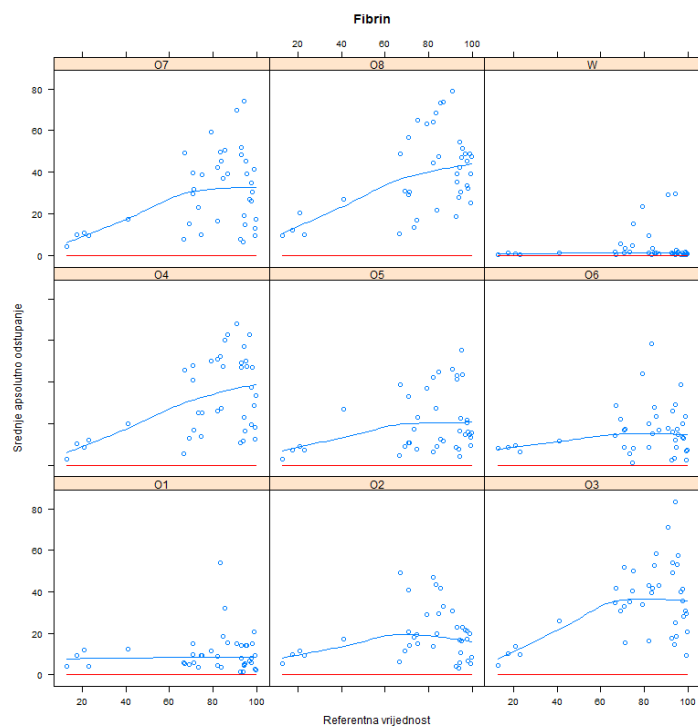
Grafikon 53 suprotan je grafikonu 52 u smislu da pokazuje precjenjivanje površina u slučaju granulacija. I ovdje su mjerenja W i O1 najbliža referentnim mjerenjima, a najbolja su i po malo varijabilnosti. Mjerenja osoba 6 i 2 su najbliža referentnim vrijednostima među ostalim osobama.

Grafikoni 54 do 56 pokazuju srednje apsolutno odstupanje od referentnih vrijednosti za tri vrste tkiva i po osobama.



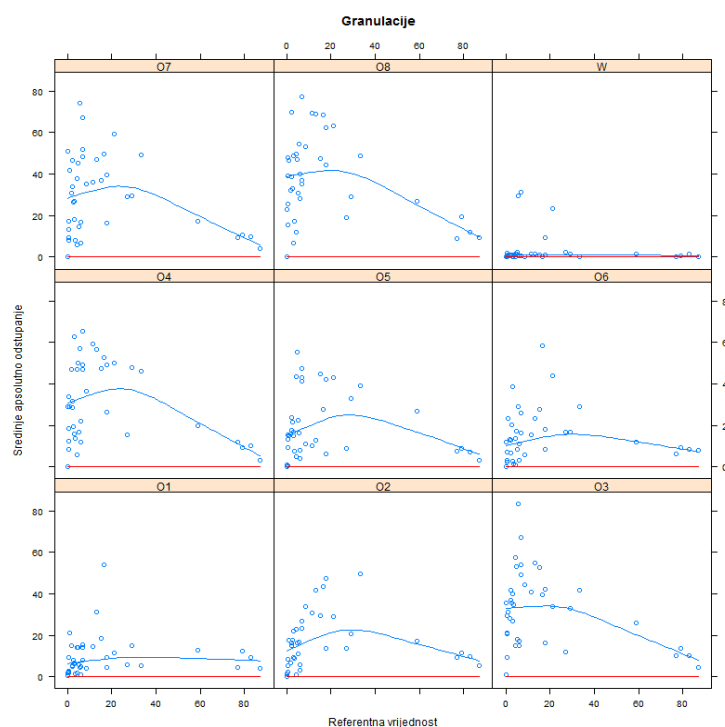
Grafikon 54 Srednje apsolutno odstupanje ponovljenih mjerenja nekroza u odnosu na referentnu vrijednost po osobama

Srednje apsolutno odstupanje od referentnih vrijednosti za nekroze prikazano na grafikonu 54 ne pokazuje znatnije razlike između osoba.



Grafikon 55 Srednje apsolutno odstupanje ponovljenih mjerenja fibrina u odnosu na referentnu vrijednost po osobama

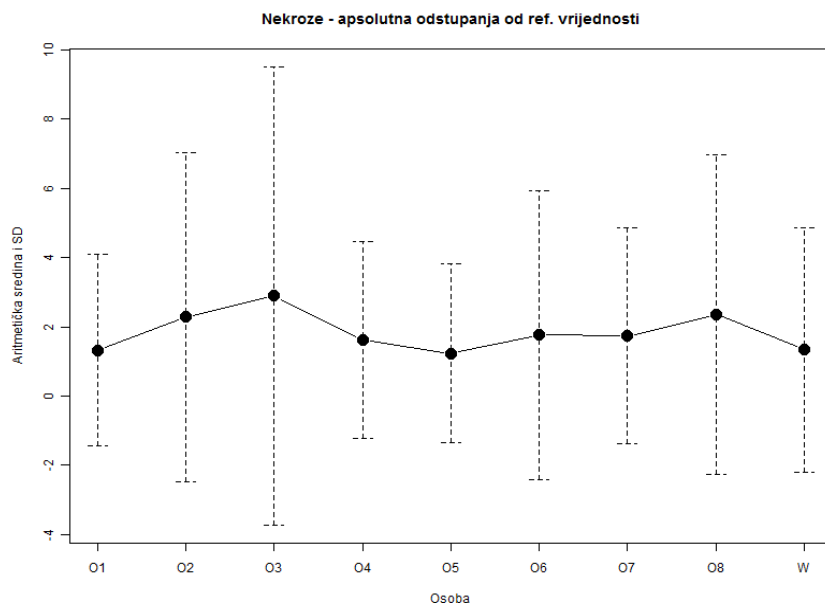
Na grafičkom prikazu srednjih apsolutnih odstupanja od referentnih vrijednosti za fibrin jasno se pokazuje manje odstupanje mjerenja računalnog programa (W), ali i osoba O1, O2 i O6.



Grafikon 56 Srednje apsolutno odstupanje ponovljenih mjerenja granulacija u odnosu na referentnu vrijednost po osobama

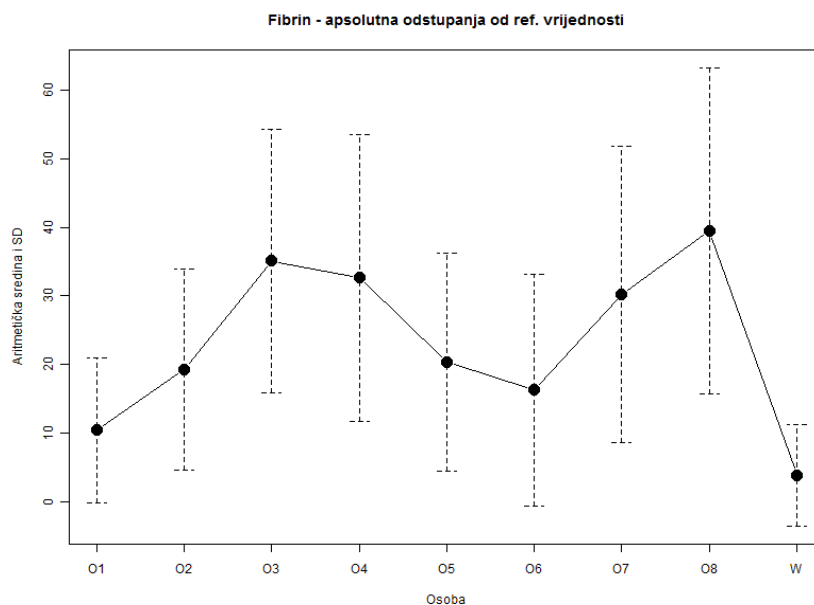
Grafički prikaz srednjih apsolutnih odstupanja za granulacije potvrđuje također nalaz o najmanjim odstupanjima za mjerenja računalnog programa (W), ali i osoba O1, O6 i O2.

Grafikoni 57 do 59 prikazuju srednje apsolutno odstupanje od referentnih vrijednosti i standardnu devijaciju za tri tipa tkiva po osobama.



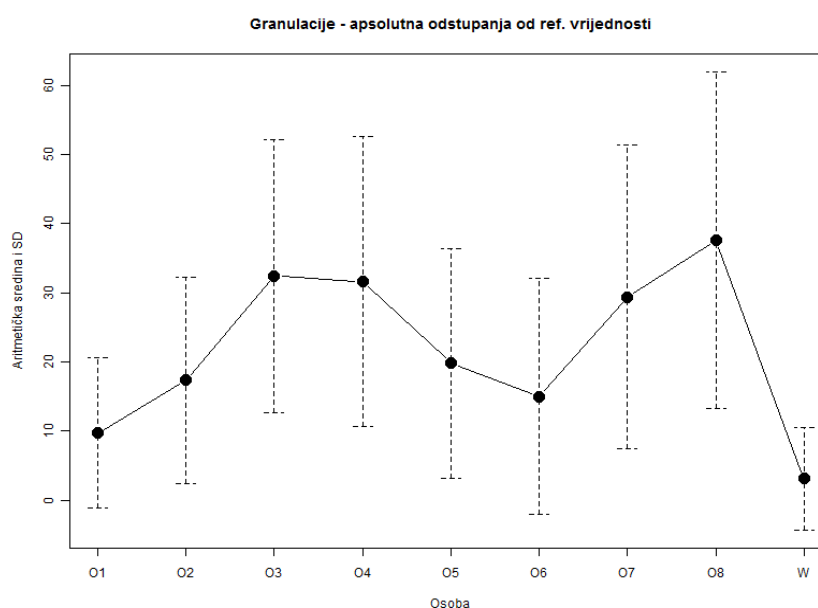
Grafikon 57 Srednje vrijednosti i standardne devijacije apsolutnog odstupanja od referentnih vrijednosti mjerenja nekroza po osobama

Na grafikonu 57 za apsolutna odstupanja kao i na grafikonu 52 nema znatnih razlika među osobama po srednjoj vrijednosti apsolutnih odstupanja. Znatne su međutim razlike u njihovim standardnim devijacijama. Osoba 3 iskazuje izrazito velikom standardnom devijacijom.



Grafikon 58 Srednje vrijednosti i standardne devijacije apsolutnog odstupanja od referentnih vrijednosti mjerenja fibrina po osobama

Kod fibrina su međutim razlike između osoba u apsolutnim odstupanjima od referentnih vrijednosti znatne. Računalno mjerenje (W) i osoba 1 imaju najmanja srednja apsolutna odstupanja od referentnih mjerenja i najmanju standardnu devijaciju. Od ostalih osoba mjerenja najbliža referentim su ona kod osoba 6 i 2. Obzirom da se radi o apsolutnom odstupanju, ne možemo govoriti o tome da li su mjerenja sustavno precijenjena ili podcijenjena.



Grafikon 59 Srednje vrijednosti i standardne devijacije apsolutnog odstupanja od referentnih vrijednosti mjerenja granulacija po osobama

Grafikon apsolutnih odstupanja od referentnih vrijednosti za granulacije sličan je onom za fibrin. Računalno mjerenje i osoba 1 imaju vrijednosti najbliže referentnim s najmanjom standardnom devijacijom. Mjerenja osoba 6 i 2 su im najbliža, a ostala mjerenja znatno odstupaju od referentnih i imaju znatniju varijabilnost.

Statistička značajnost razlika između referentnih vrijednosti objektivnog - računalnog mjerenja slika i mjerenja računalnim programom Wita testirana je t-testom parova. Niti za jedan tip tkiva nema statistički značajnih razlika između tih mjerenja, odnosno nema statističke razlike kod verifikacije vrste tkiva i zastupljenosti tkiva kod objektivnog i računalnog mjerenja. Za nekroze je rezultat

analize $t=-1,85$, s 39 stupnjeva slobode i razinom značajnosti $p=0,072$, za fibrin je $t=-0,87$, s 39 stupnjeva slobode i $p=0,389$, a za granulacije $t=1,60$, s 39 stupnjeva slobode i $p=0,118$.

Rasprava

U kroničnim ranama postoje tri vrste tkiva – nekrotično, fibrinsko i granulacijsko tkivo. Cilj liječenja je dovesti ranu u fazu granulacije, dakle odstraniti svo nekrotično tkivo i fibrinske naslage, te na taj način omogućiti epitelizaciju rane, budući da se proces epitelizacije može odvijati samo ako u podlozi postoji uređno granulacijsko tkivo.

Da bi mogao procijeniti napredak u tijeku cijeljenja kronične rane, kliničaru je potrebna objektivna pretraga kojom bi mogao sa sigurnošću verificirati da li je određen tretman adekvatan ili je potrebno upotrijebiti neki drugi postupak. Točno mjerenje površine, a posebice određivanje postotka zastupljenosti tkiva u rani vrlo je važno u predviđanju tijeka liječenju kronične rane, budući da su promjene veličine rane, a posebice odnosi vrsta tkiva u rani indikator uspješnosti liječenja.⁽¹⁹⁾ Obzirom da postoji više parametara koji zahtijevaju subjektivnu procjenu, a koja se bazira samo na različitim nivoima znanja i iskustva, potrebna je nekakva metoda koja će objektivno procjenjivati status rane.⁽²⁾

Osnovno je pitanje koje se nameće kod liječenja rane da li postoje promjene kod rane tijekom liječenja, odnosno da li je rana ista, da li se pogoršava, ili postoji napredak u cijeljenju. Jedna od mogućnosti odgovora na to pitanje je mjerenje određenih parametara rane.^(20,21) Upravo iz tih razloga postoji potreba za uniformnim, standardiziranim, dobro etabliranim postupkom procjene rane koji će koristiti neinvazivno mjerenje rane u cilju identifikacije strategije liječenja, odrediti odgovarajući standard za tretman i procjenu napretka u liječenju.^(19,22)

Mjerenje rane ima nekoliko ciljeva: omogućiti objektivnost u procjeni tijeka cijeljenja rane, zabilježiti svaku promjenu veličine i vrste tkiva u rani budući da ista možda zahtijeva promjenu terapije ili reevaluaciju postupaka, dati relevantne podatke o tijeku liječenja rane kako liječniku tako i bolesniku, pomoći u „cost benefitu“ liječenja, i poboljšati komunikaciju između liječnika i bolesnika.⁽⁵⁵⁾ Također bi trebalo omogućiti točno i precizno dobivanje podataka koji se mogu spremati i naknadno ponovno pregledavati i komparirati, omogućiti pohranu podataka o rani u vizualnom i grafičkom obliku koji se mogu lako spremati u bilo

koji dokument, omogućiti lagano ponovno uzimanje podataka iz baze za komparaciju metoda i uspjeha liječenja i stvoriti standardnu bazu podataka o bolesniku.⁽²³⁾

Najjednostavniji postupak dokumentacije kronične rane i tijeka liječenja je fotografiranje rane, te unošenje podataka o rani (izgled, količina i vrsta eksudata, boja, miris,...) u predviđeni protokol.⁽²⁴⁾ Tim se postupcima dobivaju određeni podaci o rani, no radi se o subjektivnim procjenama bez relevantnih, objektivnih, mjerljivih i komparabilnih podataka. Radi se o subjektivnoj aproksimativnoj procjeni postotka određene vrste tkiva u rani. Greške u subjektivnoj procjeni iznose i više od 40%.

Do unazad nekoliko godina smatralo se da je mogućnost objektivnog i točnog mjerenja veličine rane ključna u dokumentiranju i praćenju napretka liječenja rane.^(23,25,26)

Tehnike ocjene rane bazirale su se samo na jednostavnom mjerenju površine pomoću ravnala, transparentnih folija ili bezkontaktnih sustava.⁽¹⁶⁾ Takve metode daju okvirnu procjenu površine rane i imaju tendenciju precjenjivanja aktualne veličine rane, te se mogućnosti mjerenja smanjuju proporcionalno s veličinom rane.⁽²⁵⁾ Mjerenjem pomoću folije dobije se također aproksimativna površina rane u cm^2 uz dva značajna rizika, a to su mogućnost oštećenja tkiva u rani i rizik kontaminacije površine rane. Osim tih potencijalnih rizika postoje i nedostaci takve metode, a to je da metoda zahtijeva dosta vremena za izračunavanje površine⁽²⁵⁾, te da ne daje nikakve druge informacije o rani osim površine.

Zbog ograničenja prethodno navedenih metoda, uvedene su metode nekontaktnog mjerenja bazirane na fotografiji rane. Te su metode u prednosti pred kontaktnim metodama u tome što ne zahtijevaju direktni kontakt s ranom, tako da se na taj način eliminiraju rizici koji postoje kod kontaktnih metoda.

Inicijalna nekontaktna metoda bila je fotografiranje rane u crno-bijeloj tehnici. Rajbhabdari i suradnici opisuju izračunavanje površine rane temeljem crno-bijele fotografije.⁽⁶⁾

Objektivna analiza kronične rane trebala bi osim podataka o veličini rane dati i podatke o vrsti tkiva u rani, budući da je vrsta tkiva u rani često puno važnija od površine rane. Rana obično ima nejednoliku mješavinu žućkastih fibrinskih naslaga, crnog nekrotičnog tkiva i crvenkastog granulacijskog tkiva, i međusobni odnosi, odnosno postoci zastupljenosti, su značajan determinirajući čimbenik u cijeljenju rane.⁽²⁹⁾

Subjektivna procjena stanja rane ovisi o iskustvu liječnika, nije objektivna, standardizirana, egzaktna, niti komparabilna te se ne može koristiti za vrednovanje procesa liječenja, a niti služiti za komparaciju između pojedinih postupaka. Subjektivne greške u analizi tkiva kreću se oko 30%.⁽⁵⁾

U sadašnje vrijeme glavni je cilj istraživanje novih metoda mjerenja kronične rane napraviti sustav pomoću kojeg će se moći objektivno, kvantitativno i kvalitativno evaluirati status rana na jednostavan način. Istražuju se mogućnosti evaluacije rane na temelju fotografije, ultrazvuka, laser dopplera, transkutane oksimetrije, mjerenja Ph vrijednosti i magnetne rezonance.^(38,39)

Unatrag 6-7 godina započeli su pokušaji analize tkiva u kroničnoj rani na temelju fotografije rane. Naime poznata je činjenica da je vrsta tkiva u rani, i njihov međusobni odnos, važniji čimbenik u procjeni kvalitete rane i procjeni cijeljenja rane, nego samo površina rane.^(29,41, 42)

Razvojem digitalne fotografije i digitalnih fotografskih aparata, digitalni zapis postao je standardna metoda slikanja rane. Digitalna fotografija postala je prihvatljiv i dostupan alat u mnogim kliničkim disciplinama kao što u dermatologiji⁽⁵⁹⁻⁶⁷⁾, forenzici^(68,69), patologiji⁽⁷⁰⁾, ortodonciji^(71,72), oftalmologiji⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾ itd.

Arnqvist i suradnici su 1988. god. eksperimentirali s polu automatskom klasifikacijom ulkusa. Tkivo rane su podijelili u crno – nekroze, žuto – fibrin i crveno – granulacije, i četvrtu grupu - bijelo – neklasificirano tkivo, odnosno vidljivi refleksi fleša. Radi se o poluautomatskoj metodi budući da je iskusan ispitiivač morao ručno označiti granice pojedinih boja pomoću miša na kompjutoru.⁽⁵⁷⁾

Jones i Plassman su 1995. god. razvili metodu poznatu kao MAWIS (Measurement of Area and Volume Instrument) za mjerenje dimenzije rane. Metoda

se sastojala od dvije slike rane koja je bila osvijetljena s kolor kodiranim strukturiranim svjetlom. Mjerili su šest parametara – R, G, B, intenzitet, hue, saturaciju i intenzitet sive boje. Zaključili su da se na temelju 1D histograma može samo djelomično dobiti segmentacija, dok se uporabom 3D histograma može bolje odrediti volumen rane.⁽⁴³⁾

Mekkes i suradnici iste su godine također pokušali pomoću fotografije rane u boji učiniti analizu kronične rane. Dokazali su da je za dobru interpretaciju rane značajnija boja rane nego njena veličina. Mjerili su crnu i žutu boju, te crvenu boju. Cilj im je bio napraviti automatski računalni postupak koji bi se mogao koristiti kao zlatni standard za analizu rane temeljem boje rane. Pronašli su da su klasteri u RGB prostoru za određenu vrstu tkiva formirani kao iregularno ograničen 3D oblak, te da jednostavno raspoređivanje duž R, G i B osi ne može pomoći u segmentaciji slike u te tri vrste tkiva.⁽⁴⁴⁾

Oduncu i autori opisuju metodu analize temeljenu na HSI prostoru deriviranom iz RGB slike a rane su klasificirali u 5 skupina u ovisnosti o postotku fibrinskog tkiva.⁽⁴⁵⁾ U zaključku navode da bi se HSI tehnika mogla razviti u objektivnu metodu analize tkiva, no da su potrebna daljnja istraživanja i studije.

Shai i suradnici opisuju postupak analize vrste tkiva u rani na temelju digitalne fotografije u boji. Rane su klasificirali u 10 stupnjeva, gdje je 1. stupanj predstavljao najnečistiju ranu, a 10. stupanj optimalnu crvenu ranu. Na slici su ručno označili granice rane, a RGB vrijednosti slike transformirali su u HSI vrijednosti. Ranu su analizirali na temelju hue vrijednosti. Računalni program je automatski izračunao srednju boju u rani, i na temelju te srednje vrijednosti svrstao ranu u jedan od 10 stupnjeva.⁽⁴¹⁾

Razvijeno je i nekoliko računalnih programa za analizu tkiva u rani, kao što su Tracer, VeV-MD i AMWIS. Međutim za sve je tipično da se ručno moraju označiti područja na fotografiji, odnosno ocrtati određeno tkivo u rani, te se na temelju tog ocrtavanja izračunava površina ocrtanog dijela fotografije. Niti jedan od tih programa nema mogućnost automatskog prepoznavanja vrste tkiva u rani.

Iako je veličina rane važan čimbenik na temelju kojeg se može procjenjivati uspješnost liječenja, odnosno napredak u cijeljenju rane^(23,25,26), nije jedini i najvažniji parametar za procjenu. Daleko je važnije koja se vrsta tkiva nalazi u rani i u kojim su međusobnim postotnim odnosima zastupljenosti.^(29,41)

Izuzetno je važno točno procijeniti u kojoj se fazi nalazi kronična rana budući da su postupci bitno različiti i ovise o kliničkom statusu rane.^(8,10,11,12,15,41,24,53)

Da bi se točno procijenio status rane potrebno je precizno odrediti vrste tkiva u rani kao i njihov međusobni postotni odnos. Također je bitno reducirati ljudski faktor u procjeni rane ukoliko se žele poštivati klinimetrička načela, stoga će se izrada algoritma prepoznavanja uzoraka, kao i računalni program bazirati na poštivanju klinimetričkih postulata.

U cilju dokazivanja nepreciznosti subjektivne procjene, za razliku od realnog stanja, provedeno je ispitivanje kojim smo željeli verificirati kolika su odstupanja subjektivne procjene vrste i zastupljenosti tkiva u odnosu na realno stanje. U tu svrhu slučajnim sam odabirom izabrao 40 fotografija iz cjelokupne zbirke fotografija iz kliničke prakse Centra za plastičnu kirurgiju Kliničke bolnice Sveti Duh u Zagrebu i Poliklinike OXY u Zagrebu. Osam osoba procijenilo je udio tri vrste tkiva (fibrin, granulacije i nekroze) na svakoj fotografiji i to pet puta u minimalnom razmaku od tjedan dana po procjeni. U svakom mjerenju fotografije su presložene u slučajni raspored, kako bi se isključila svaka mogućnost pamćenja prethodnih mjerenja. Da bi se procijenila prosječna greška očitavanja fotografija odabrali smo osobe različitog iskustva s kroničnim ranama. Među ispitivačima nalazili su se kliničar s dugogodišnjim iskustvom u procjeni, osobe s raznim stupnjem iskustva, pa do osobe koja nije iz medicinske struke, ali je prošla kratku edukaciju kako prepoznati različite vrste tkiva na fotografiji. Kao deveta osoba odabran je ekspert iz tog područja koji je pomoću računalnog programa precizno obilježio vrste tkiva u ispitivanim fotografijama i računalnim putem izračunao precizni postotak zastupljenosti tkiva u rani.

Nakon provedene statističke obrade dobivenih rezultata može se zaključiti da su aritmetičke sredine mjerenja udjela fibrina ujednačene, te da je glavna razlika između osoba u njihovoj varijabilnosti. Kod procjene fibrina i granulacija

opaža se suprotni sistematski pomak - iskusnije osobe, kao i objektivizirano mjerenje, sustavno „opažaju“ veći udio fibrina, odnosno manji udio granulacija, nego li ostale osobe. Mjerenja provedena objektiviziranom metodom očekivano su pokazala najveća podudaranja. Kod tih je mjerenja greška u procjeni površine smanjena na najmanju moguću mjeru i praktično je jedini izvor greške vizualna procjena vrste tkiva.

Ponovljena su nam mjerenja omogućila procjenu razdiobe grešaka. Standardna devijacija i srednje apsolutno odstupanje za sve tri vrste tkiva pokazala su veće vrijednosti u sredini raspona vrijednosti (oko 50%) i manje prema ekstremima vrijednosti (0% i 100%). Taj trend međutim nije jednako izražen za sve osobe, već je izraženiji kod osoba koje imaju manje iskustva u mjerenju i veću varijabilnost greške mjerenja. Kod objektiviziranog načina mjerenja, kao i kod najiskusnije osobe takav trend nije izražen. Iz dobivenih rezultata jasno je vidljivo da je najveća pouzdanost objektiviziranog mjerenja.

Temeljem intraklas korelacijskih koeficijenata može se zaključiti da varijanca greške kod osobe bez iskustva može prijeći i 35% ukupne varijance. Osobe sa srednjom razinom iskustva imaju udio varijance greške u ukupnoj varijabilnosti između 15% i 20%, kod vrlo iskusne osobe varijanca greške ostaje ispod 7% ukupne varijance, a kod objektiviziranog mjerenja ona je čak ispod 5% ukupne varijance. Slične rezultate objavili su i Wannous i autori koji navode da subjektivna prosječna greška iznosi oko 30%.⁽⁵⁾ Međutim, ako se uzmu u obzir sva mjerenja svih osoba, onda je svega nešto više od 53% varijance fibrina i nešto više od 61% varijance granulacija objašnjeno „pravi“ udjelima površina tkiva na slikama. Ostatak varijance je posljedica sistematskih i slučajnih grešaka u subjektivnim procjenama.

Nakon provedenih svih navedenih analiza može se zaključiti da je varijanca greške mjerenja udjela pojedinih vrsta tkiva subjektivnom procjenom izrazito velika te da nije moguće na temelju samo subjektivnih procjena odrediti zlatni standard za evaluaciju točnosti i preciznosti takvih mjerenja. Po svim analizama objektivizirano mjerenje udjela pojedinih vrsta tkiva pokazalo je najbolju točnost, preciznost i pouzdanost.

Temeljem sveukupne statističke obrade podataka dokazano je da kod objektivnog mjerenja moguće determinirati vrstu tkiva u kroničnoj rani na razini moguće greške od maksimalno 5%. Time je potvrđena početna hipoteza i etabli ran "zlatni standard" za testiranje računalnih programa za automatsku i objektivnu analizu vrste i rasprostranjenosti tkiva u kroničnoj rani. "Zlatni standard" sastoji se od 40 fotografija kroničnih rana s izračunatom zastupljenošću tkiva.

Računalni program za analizu tkiva u kroničnoj rani i procjeni zastupljenosti tkiva izradio je Prof.dr.sc. Davor Antić, te je isti testiran na fotografijama koje predstavljaju "zlatni standard". Statistička značajnost razlika, između referentnih vrijednosti objektivnog - računalnog mjerenja slika i mjerenja računalnim programom WITA, testirana je t-testom parova. Niti za jedan tip tkiva nema statistički značajnih razlika između tih mjerenja, odnosno nema statističke razlike kod verifikacije vrste tkiva i zastupljenosti tkiva kod objektivnog i računalnog mjerenja. Dakle očekivana moguća greška u prepoznavanju tkiva kod računalnog programa iznosi oko 5%, isto kao kod objektivnog mjerenja. Time smo razvili računalni program koji može poslužiti u automatskoj analizi kronične rane, a čiji su rezultati isti objektivnoj računalnoj procjeni eksperta, te su podaci dobiveni o rani objektivni, ponovljivi i komparabilni.

Naknadno je u program implementiran programski modul koji na temelju vrste i zastupljenosti tkiva, uz određivanje još dva parametra, koji se moraju ručno unijeti (količina eksudata i klinički znaci infekcije), daje preporuku što napraviti s takvom ranom i koju vrste potporne obloge primijeniti.

Zaključak

Temeljem učinjenih mjerenja i statističke obrade dobivenih rezultata mogu se formulirati slijedeći zaključci:

1. Koeficijenti varijabilnosti subjektivne procjene zastupljenosti pojedinog tkiva u kroničnoj rani kreću u rasponu od 6,27 % do 97,99 %.
2. Standardna devijacija i srednje apsolutno odstupanje za sve tri vrste tkiva pokazuju veće vrijednosti u sredini raspona vrijednosti (oko 50%) i manje prema ekstremima vrijednosti (0% i 100%). Taj trend međutim nije jednak izražen za sve osobe, već je izraženiji kod osoba koje imaju manje iskustva u mjerenju i veću varijabilnost greške mjerenja. Kod objektiviziranog načina mjerenja, kao i kod najiskusnije osobe takav trend nije izražen.
3. Obzirom da je intraklas korelacijski koeficijent definiran kao omjer varijance pravih vrijednosti i ukupne varijance, možemo zaključiti da varijanca greške kod osobe bez iskustva može prijeći i 35% ukupne varijance.
4. Kod iskusne osobe varijanca greške ostaje ispod 7% ukupne varijance. Osobe sa srednjom razinom iskustva imaju udio varijance greške u ukupnoj varijabilnosti između 15% i 20%.
5. Kada se uzmu u obzir sva mjerenja svih osoba, onda je svega nešto više od 53% varijance fibrina i nešto više od 61% varijance granulacija objašnjeno „pravim“ udjelima površina tkiva na slikama. Ostatak varijance je posljedica sistematskih i slučajnih grešaka u subjektivnim procjenama.
6. Varijanca greške mjerenja udjela pojedinih vrsta tkiva subjektivnom procjenom izrazito je velika te da nije moguće na temelju samo subjektivnih procjena odrediti zlatni standard za evaluaciju točnosti i preciznosti takvih mjerenja.

7. Po svim analizama objektivizirano mjerenje udjela pojedinih vrsta tkiva pokazalo je najbolju točnost, preciznost i pouzdanost. Varijacija greške je ispod 5% ukupne varijance i praktično je jedini izvor greške vizualna procjena vrste tkiva.

8. Stvoren je zlatni standard za provjeru i testiranje računalnih programa za automatsku diferencijaciju tkiva u rani i procjenu zastupljenosti tri vrste tkiva u rani na temelju digitalne fotografije rane. Set za testiranje sastoji se od 40 digitalnih fotografija kroničnih rana. Za svaku fotografiju izračunata je zastupljenost svih vrsta tkiva. Očekivana moguća greška iznosi do 5%.

9. Pomoću zlatnog standarda moguća je ocjena pouzdanosti i točnosti bilo kojeg računalnog programa za analizu vrste i zastupljenosti tkiva u kroničnoj rani na temelju digitalne fotografije rane na nivou greške od 5%.

10. Napravljen je računalni program za automatsku analizu tkiva u kroničnoj rani i procjeni zastupljenosti tkiva. Očekivana moguća greška u prepoznavanju tkiva kod računalnog programa iznosi do 5%, isto kao kod objektivnog mjerenja. Time smo razvili računalni program čiji su rezultati isti objektivnoj računalnoj procjeni eksperta, te su podaci dobiveni o rani objektivni, ponovljivi i komparabilni.

11. Računalni program uklanja subjektivnu procjenu rane, te time omogućuje objektivizaciju napretka u cijeljenju rane, komparaciju različitih metoda, adekvatnu daljnju terapiju, pravovremenu promjenu pristupa liječenja, te u krajnjem slučaju skraćivanju tijeka liječenja i smanjenje troškova liječenja.

12. U program je implementiran programski modul koji na temelju vrste i zastupljenosti tkiva, uz određivanje još dva parametra, koji se moraju ručno unijeti (količina eksudata i klinički znaci infekcije), daje preporuku što napraviti s takvom ranom i koju vrste potpornih obloga primijeniti, te može poslužiti kao adekvatna pomoć medicinskom osoblju koji nemaju dovoljno iskustva s kroničnim ranama.

Sažetak

Liječenje bolesnika s kroničnim ranama zahtjeva izuzetno kompleksni pristup koji zavisi o više čimbenika: vrsti tkiva u rani (nekrotično, fibrinsko i granula-cijsko tkivo), kao i njihovoj zastupljenosti, količini i vrsti eksudata, bakterijskom statusu rane itd.

Odnosi između vrste tkiva u rani, uz površinu rane, važan su determinirajući čimbenik u procjeni cijeljenja rana i odluci o terapiji. Precizno mjerenje omogućava efikasniju kliničku procjenu i evaluaciju uspješnosti tretmana. Sa znanstvenog aspekta potrebno je sakupiti podatke kojima se mogu objektivizirati klinička poboljšanja cijeljenja rane tijekom određenog postupka.

Primarni cilj ove doktorske disertacije je izrada zlatnog standarda za procjenu točnosti računalnog programa za analizu tkiva u rani. Sekundarni ciljevi su definiranje skupa podataka za učenje klasifikatora računalnog programa koji će na temelju fotografije rane izvršiti automatsku analizu vrste tkiva u rani i njihov udio u cjelokupnoj rani.

U tom cilju učinjena su mjerenja subjektivne procjene zastupljenosti tkiva na temelju digitalne fotografije rane. Osmam ispitivača je procjenjivalo zastupljenost tkiva na 40 fotografija rane u pet navrata. Greške u subjektivnoj procjeni iznosile su do 36 % u procjeni fibrina, i do 28 % u procjeni granulacija.

Objektivno mjerenje istih fotografija učinio je jedan iskusan ekspert u tri navrata, te su srednje vrijednosti mjerenja uzete kao objektivne vrijednosti vrste i zastupljenosti tkiva u rani. Objektivizirano mjerenje udjela pojedinih vrsta tkiva pokazalo je najbolju točnost, preciznost i pouzdanost. Varijacija greške je ispod 5% ukupne varijance.

Time je stvoren zlatni standard za provjeru i testiranje računalnog programa za automatsku diferencijaciju i procjenu zastupljenosti tkiva u rani na temelju digitalne fotografije rane. Set za testiranje sastoji se od 40 digitalnih fotografija kroničnih rana. Za svaku fotografiju izračunata je zastupljenost svih vrsta tkiva. Očekivana moguća greška iznosi 5 %.

Statističku značajnost razlika između referentnih vrijednosti objektivnog - računalnog mjerenja slika i mjerenja računalnim programom WITA testirani t-testom parova pokazuju da niti za jedan tip tkiva nema statistički značajnih razlika između tih mjerenja.

Summary

The treatment of patients with chronic wounds request exceptionally complex approach which depends on several factors: type of tissue in the wound (necrotic, fibrin and granulation tissue), as well as their representation, quantity and type of exudates, bacterial status of wound, etc.

The relationship between tissue in the wound, with wounds surface, are important determining factor in assesment of wounds healing and decisions about therapy. Precisely measurement allows efficient clinical assessment and evaluation of successful treatment. From the scientific aspect it's important to collect all data which can be objectify clinical improvement of wound healing during the particular procedure.

Primary goal of this doctoral dissertations is making the gold standard for estimation accuracy computer software for wound tissue analysis. Secondary goals are defining dataset for learning software classifier which will make automatic analysis of wound tissue and wound tissue representation, based on digital photography of wound.

In that order, measurements of subjective assessment represented tissue are done based on digital images of wound. Eight examiners were assesing representation tissue on 40 images of wounds in 5 occasions. Errors in subjective assessment amounted to 36% in assessment fibrins, and to 28 % in assessment granulation.

Objective measurements of the same images were done by experienced expert in 3 occasions. Mean measurement values were taken like objective values of tissue type and wound tissue representation. Objective measurements of wound tissue representation show the best accuracy, precision and reliability. Variation error was under 5% of total variance.

This created a golden standard for checking and testing of software for automatic differentiation and assessment of the presence of tissue in the wound based on digital images of the wound. Set for the test consists of 40 digital ima-

ges of chronic wounds. For each image was calculated representation of all types of tissue. Estimated possible error is 5%.

Statistic significant difference between the referent value of the objective - computer image measurement and measurement with computer program WITA tested with pairs of t-test showed that no single type of tissue there was no statistically significant difference between these measurements.

Literatura

1. Gottrup F, Leaper D. Wound healing: historical aspects EWMA Journal 2004;4(2):21-6
2. Liu X, Kim W, Schmidt R, Drerup B. Wound measurement by curvature maps: a feasibility study Physiol Meas 2006;27:1107–1123
3. Harding KG, Morris HI, Patel GK. Healing chronic wounds British Medical Journal 2002;324(7330):160-163
4. Franks PJ. The cost of pressure ulceration EWMA Journal 2007;7(2);15-17
5. Wannous H, Lucas Y, Treuillet S, Albouy B. A complete 3D wound assessment tool for accurate tissue classification and measurement IEEE 2008:2928-31
6. Rajbhadari SM, Hariss ND, Sutton M, Locket C, Eaton S, Gadour S, Tesfaye S, Ward JD. Digital imaging: an accurate and easy method of measuring foot ulcers Diabetic Medicine 1999;16:339-42
7. Berriss WP, Sangwine SJ. Automatic Quantitative Analysis of Healing Skin Wounds using Colour Digital Image Processing World Wide Wounds, 1997
8. Planinšek Ručigaj T, Pečeniković-Mihovilović S. Značenje potpornih obloga Acta Medica Croatica 2008; 62(2): 79-67
9. Cooper DM, Yu EZ, Hennessey P, Ko F, Robson MC. Determination of endogenous cytokines in chronic wounds. Ann Surg 1994;219:688-692
10. Kučišec Tepeš N, Maraković S. Uzročnici infekcije i liječenje dekubitusa Acta Medica Croatica 2008; 62(2): 49-57
11. Kljenak A, Karaman-Ilić M, Mesić M, Žganjer M, Babić I, Jurić F Prednosti i ograničenja različitih kirurških tehnika u liječenju tlačnog vrijeda Acta Medica Croatica 2008; 62(2): 33-8
12. Huljev D, Budi S, Gverić T. Rekonstruktivni zahvati u rješavanju dekubitusa Acta Medica Croatica 2008; 62(2): 39-41
13. Fleischmann W, Strecker W, Bombeli M, Kinzl L. Vacuum sealing as treatment of soft tissue damage in open fractures. Unfallchirurg 1993;6(9):488-92

14. Huljev, Kučišec-Tepeš: Necrotizing fasciitis of the Abdominal Wall as a Postoperative Surgical Complication: A Case Report. *Wounds* 2005;17(7):169-77
15. Huljev D. Terapija negativnim tlakom u liječenju dekubitusa *Acta Medica Croatica* 2008; 62(2):69-74
16. Krouskop TA, Baker R, Wilson M. A Noncontact wound measurement system *Journal of Rehabilitation Research and Development* 2002;39(3):337-346
17. Andrić D. Učinak hiperbarične oksigenoterapije u liječenju rana. In: Rane - postupci liječenja. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije. Zagreb: KB Dubrava, 2008
18. Rizzi A, Gatta C, Marini D. A new algorithm for unsupervised global and local color correction Rizzi et al. / *Pattern Recognition Letters* 2003;24:1663–77
19. Fette AF. A clinimetric analysis of wound measurement tools *World Wide Wound* 2006 Dostupno na URL adresi:
<http://www.worldwidewounds.com/2006/january/Fette/Clinimetric-Analysis-Wound-Measurement-Tools.html> Datum pristupanja informaciji: 15. listopada 2009
20. Gethin G. Wound measurement: the contribution to practice *EWMA Journal* 2007;7(1):15-18
21. Goldman RJ, Salcido R, More than one way to measure a wound: An overview of tools and techniques *Advanced in Skin & Wound Care* 2002;15(5):236-43
22. Flanagan M, Improving Accuracy of Wound Measurement in Clinical Practice *Ostomy wound management* 2003;49:28-40
23. Romanelli M, Gaggio G, Piaggese A. Technological advances in wound bed measurements *Wounds* 2002;14:58-66
24. Hopkins A. Improving wound assesment through the provision of digital cameras across a Primary Care Trust *EWMA Journal* 2007;7(2):29-31
25. Habiba AT, Houghton PE, Woodbury MG, Keast D, Campbell K. A comparison of computer-assisted and manual wound size measurement *OstomyWound Management* 2002; 48(10):46-53
26. Wysocki AB. Wound measurement *int J Dermatol* 1999;35:82-91

27. Romanelli M, Falanga V. Measurement of transcutaneous oxygen tension in chronic wounds. In: Mani R, Falanga V, Shearman CP, Sandman D, eds. Chronic wound healing. Clinical measurement and basic science, 1st edn. London: WB Saunders, 1999:68-80
28. Stacey MC, Trengove NJ. Biochemical measurements of tissue and wound fluids. In: Mani R, Falanga V, Shearman CP, Sandman D, eds. Chronic wound healing. Clinical measurement and basic science, 1st edn. London: WB Saunders, 1999:99-123
29. Epstein DA, Corson J. Surgical Perspective in Treatment of Diabetic Foot Ulcer Wounds 2001;13(2):59-65
30. Kantor J, Margolis DJ. Efficacy and prognostic value of simple wound measurement. Arch Dermatol 1998;134:1571-74
31. Majeske C. Reliability of wound surface area measurement Physical Therapy 1992;72(2):138-41
32. Gilman T. Wound outcomes: The utility of surface measures Lower extremity wounds 2004;3(3):125-32
33. Griffin JW, Tolley EA, Tooms RE, Reyes RA, Clifft JK. A comparison of photographic and transparency-based methods for measuring wound surface area Phys Ther 1993;73:117-122
34. Plassmann P, Melhuish JM, Harding KG. Methods of measuring wound size: a comparative study Wounds 1994;6(2):54-61.
35. Boersma SM, van den Heuvel FA, Cohen AF, Scholtens REM. Photogrammetric wound measurement with a three-camera vision system IA-PRS 2000;33
36. Lubeley D, Jostschulte K, Kays R, Biskup K, Clasbrummel B. 3D Wound Measurement System for Telemedical Applications, Biomedizinische Technik 2005;50(1):1418-19
37. Chen MH, Kerechanin CW, Greenspan DG, Criss TB, Franckowiak HC, Vincent JA, Pattay RS. Development of a Thermal and Hyperspectral Imaging System for Wound Characterization and Metabolic Correlation Johns Hopkins APL Technol Digest 2005;26(1):125-9
38. Romanelli M, Dini V, Bertone MS, Brilli C. Measuring Wound Outcomes Wounds 2007;19(11):294-298

39. Romanelli M, Dini V, Bertone M, Brilli C. Measuring wound outcomes *Acta Medica Croatica* 2008;62(2): 27-31
40. Pudner R. Measuring wounds *JCN* 2002;16(9):35-42
41. Shai A, Avrin V, Zvulunov A. Scaled Healing Assessment Index: a novel method for measuring the degree of wound bed preparation *Skin Research and Technology* 2007;13:227–235
42. Antić D, Huljev D, Filko D. Wita – program tipizacije tkiva u rani *Acta Medica Croatica* 2008;62(2):141-144
43. Jones BF, Plassman P. An instrument to measure the dimension of skin wounds *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 1995;42(5):464-70
44. Mekkes JR, Westerhof. Image processing in the study of wound healing *Clinics in Dermatology* 1995;3(1):401-7
45. Oduncu H, Hoppe A, Clark M, MPhil W, Williams RJ. Analysis of Skin Wound Images Using Digital Color Image Processing: A Preliminary Communication, *Lower Extremity Wounds* 2004;3(3):151-156
46. Serrano C, Begona A, Gomez-Cia T, Scha JI, Roa LM. A computer assisted diagnosis tool for the classification of burns by depth of injury *Burns* 2005;31:274-281
47. Niemeijer M, van Ginneken B, Russle SR, Suttrop-Schulten MSA, Abramoff MD. Automated detection and differentiation of drusen, exudates, and cotton-wool spot sin digital color fundus photographs for diabetic retinopathy diagnosis *IOVS* 2007;48(5):2260-67
48. Smith RT, Chain JK, Nagasaki T, Ahmad UF, Barbazetto I, Sparow J, Figueroa M, Merriam J. Automated detection of macular drusen using geometric background leveling and threshold selection *ARCH OPHTHALMOL* 2005;123:200-6
49. Wilson C, Horton M, Cavallerano J, Aiello LM. Addition of primary care-based retinal imaging technology to an existing eye care professional referral program increased the rate of surveillance and treatment of diabetic retinopathy *Diabetes Care* 2005;23:318-22
50. Maglogiannis IG, Zafiroopoulos EP. Characterization of digital medical images utilizing support vector machines *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2004;4:56-61

51. Abramoff MD, Niemeijer M, Suttorp-Schulten MSA, Viergever MA, Russell RS, van Ginneken B. Evaluation of a System for Automatic Detection of Diabetic Retinopathy From Color Fundus Photographs in a Large Population of Patients With Diabetes Diabetes Care 2008;31:193-8
52. De Vet HCW, Terwee CB, Bouter LM, Current challenges in clinimetrics Journal of Clinical Epidemiology 2003;56:1137-41
53. Huljev D. Terapija negativnim tlakom u liječenju dekubitusa Acta Medica Croatica 2008; 62(2):69-74
54. Ripley BD. Neural networks and related methods for classification Journal of the Royal Statistical Society 1994;15(3):409-456
55. Vowden C. Common problem in wound care: wound and ulcer measurement British journal of nursing 1995;4(13):775-9
56. Herbin M, Bon FX, Venot A, Jeanlouis M, Dubertet ML, Dubertet L, Strauch G. Assessment of healing kinetics through true color image processing IEEE Transactions on Medical Imaging 1993;12(1):39-43
57. Arnquist J, Hellgren L, Vincent J Semiautomatic classification of secondary healing ulcers in multispectral images Proceedings of 9th International Conference on Pattern Recognition Rome 1988;459-61
58. Gethin G, Cowman S. Wound measurement comparing the use of acetate tracings and Visitrak digital planimetry Journal of Clinical Nursing 2005;15:422-42
59. Aspres N, Egerton IB, Lim AC, Shumack SP: Imaging the skin. Australas J Dermatol 2003;44(1):19-27
60. Bhatia AC: The clinical image: archiving clinical processes and an entire specialty. Arch Dermatol 2006;142(1):96-98
61. Hess CT: The art of skin and wound care documentation. Advances in Skin & Wound Care 2005;18:43-53
62. Bon FX, Briand E, Guichard S, Couturaud B, Revol M, J Servant JM, Dubertret L: Quantitative and kinetic evolution of wound healing through image analysis. IEEE Trans Med Imaging 2000;19(7):767-72
63. Jury CS, Lucke TW: The clinical photography of herbert brown: a perspective on early 20th century dermatology. Clin Exp Dermatol 2001;26(5):449-54

64. Phillips K: Incorporating digital photography into your wound-care practice. *Wound Care Canada* 2006;16-18
65. Oduncu H, Hoppe A, Clark M, Williams RJ, Harding KG: Analysis of skin wound images using digital colour image processing: a preliminary communication. *Int J Low Extrem Wounds* 2004;3(3):151-6
66. Levy JL, Trelles MA, Levy A, Besson R: Photography in dermatology: comparison between slides and digital imaging. *J Cosmet Dermatol* 2003;2:131-4
67. Tucker WFG, Lewis FM: Digital imaging: a diagnostic screening tool? *Int J Dermatol* 2005; 44(6):479-81
68. Wagner JH, Miskelly GM: Background correction in forensic photography. i.i. photography of blood under conditions of non-uniform illumination or variable substrate color_practical aspects and limitations. *J Forensic Sci* 2003;48(3):604-13
69. Wagner JH, Miskelly GM: Background correction in forensic photography. i. photography of blood under conditions of non-uniform illumination or variable substrate color_theoretical aspects and proof of concept. *J Forensic Sci* 2003;48(3):593-603
70. Riley RS, Ben-Ezra JM, Massey D, Slyter RL, Romagnoli G: Digital photography: A primer for pathologists. *J Clin Lab Anal* 2004;18:91-128
71. Palioto DB, Sato S, Ritman G, Mota LF, Caffesse RG: Computer assisted image analysis methods for evaluation of periodontal wound healing. *Braz Dent J* 2001;12:167-172
72. Heydecke G, Schnitzer S, Türp JC: The colour of human gingiva and mucosa: visual measurement and description of distribution. *Clin Oral Invest* 2005; 9:257-65
73. Van Poucke S, Vander Haeghen Y, Vissers K, Meert T, Jorens P. Automatic colorimetric calibration of human wounds *BMC Medical Imaging* 2010;10:7-18 Dostupno na URL adresi:
<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2342-10-7.pdf> Datum pristupa informaciji: 12. studenog 2010.
74. Bhatia AC: The clinical image: archiving clinical processes and an entire specialty. *Arch Dermatol* 2006;142(1):96-8

75. Hess CT: The art of skin and wound care documentation. *Advances in Skin & Wound Care* 2005;18:43-53
76. Scheinfeld N: Photographic images, digital imaging, dermatology, and the law. *Arch Dermatol* 2004;140(4):473-6
77. Goldberg DJ: Digital photography, confidentiality, and teledermatology. *Arch Dermatol* 2004;140(4):477-8
78. Macaire L, Postaire JG: Colour image segmentation by analysis of subset connectedness and colour homogeneity properties. *Computer Vision and Image Understanding* 2006;102:105-16
79. Streinera DL: Precision and accuracy: Two terms that are neither. *Journal of Clinical Epidemiology* 2006;59:327-30
80. Byrne A, Hilbert DR: Colour realism and colour science. *Behavioral and Brain Sciences* 2006;26:3-64
81. R Development Core Team (2010). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, Dostupno na URL adresi: <http://www.R-project.org/> Datum pristupanja informaciji: 23. prosinca 2010.
82. Bellomo R, Bagshaw SM: Evidence-based medicine: classifying the evidence from clinical trials_the need to consider other dimensions. *Crit Care* 2006, 10(5):232.
83. R Development Core Team (2010). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, Dostupno na URL adresi: <http://www.R-project.org/> Datum pristupanja informaciji: 23. prosinca 2010.
84. Ivanković D, i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1989.
85. Petz B. Osnovne statističke metode za nematematičare. VI izdanje, Zagreb: Naklada Slap ISBN 978-953-191-058-3
86. Altman DG, Bland JM. Measurement in Medicine: the Analysis of Method Comparison Studies. *The Statistician* 1983; 32; 307-17.
87. Barnhart HX, Haber MJ, Lin LI. An Overview of Assessment Agreement with Continuous Measurements. *J Biopharm Stat* 2007; 17; 529-69.
88. Bates D. Linear mixed model implementation in lme4. R-Forge 2010 Dostupno na URL adresi:

- <http://127.0.0.1:29879/library/lme4/doc/Implementation.pdf> Datum pristupanja informaciji: 3.siječnja 2011.
89. Antić D, Filko D, Huljev D. WITA – program za praćenje tijeka liječenja kronične rane. *Acta medica Croatica* 2009;63(3):109-114
 90. Antić D, Huljev D, Filko D. WITA - program tipizacije tkiva u rani. *Acta medica Croatica*. 2008;62(2): 141-144
 91. Filko D, Antonic D, Huljev D. WITA — Application for wound analysis and management. 12th IEEE International Conference on e-Health Networking Applications and Services / Norbert Noury. Lyon : IEEE, 2010:68-73
 92. Filko D, Antić D, Huljev D. Application for Wound Image Analysis Proceedings of 26th International Conference Science in Practice. Osijek : Faculty of Electrical Engineering, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek 2008:167-170
 93. Huljev D, Gajić A, Triller C, Smrke D. Mehanički debridement. *Acta Med Croatica* 2010;64(1):57-62
 94. Kučišec Tepes N. Mikrobiološka obrada uzoraka i interpretacija nalaza. *Acta Med Croatica* 2010;64(1);89-98
 95. Budi S, Žic R, Rudman Z, Vlajčić R, Milanović K, Martić Z, Stanec Z. Potkoljenični vrijed - uzroci, liječenje i rekonstrukcija. *Acta Med Croatica* 2009;63(4):47-54
 96. Budi S, Stanec S, Žic R. Dijabetičko stopalo - modaliteti liječenja s posebnim osvrtom na kirurško liječenje. *Acta Med Croatica* 2010;64(1):63-68
 97. Franolić M, Markuš M, Oštrić R, Vidos R. Primjena hiperbaričnog kisika u potpornom liječenju dijabetičkog stopala. *Acta Med Croatica* 2010;64(1):69-76
 98. Franolić M. Hiperbarična oksigenoterapija u liječenju kroničnih rana. Dostupno na URL adresi: <http://www.huzr.hr/barokomora.html> Datum pristupanja informaciji: 04. siječnja 2011.

POPIS SLIKA

SLIKA 1 PREHISTORIJSKI CRTEŽ ČOVJEKA S RANAMA	1
SLIKA 2 DIO EDWIN SMITH-OVOG PAPIRUSA	1
SLIKA 3 FIBRINSKO I NEKROTSKO TKIVO	2
SLIKA 4 GRANULACIJSKO TKIVO	2
SLIKA 5 SHEMATISKI PRIKAZ KOŽE	4
SLIKA 6 POTKOLJENIČNI VRIJED	5
SLIKA 7 TLAČNI VRIJED	6
SLIKA 8 DIJABETIČKO STOPALO	6
SLIKA 9 NESPECIFIČNA RANA	7
SLIKA 10 VRSTE TKIVA U RANI	8
SLIKA 11 FAZE CIJELJENJA RANE	9
SLIKA 12 PROSTORI BOJA	20
SLIKA 13 KOREKCIJA BOJE	21
SLIKA 14 PRIMJER ACE KOREKCIJE FOTOGRAFIJE	22
SLIKA 15 COLOR REFERENCE CARD	23
SLIKA 16 TRANSFORMACIJA BOJA	24
SLIKA 17 SUBJEKTIVNA PROCJENA VRSTE I ZASTUPLJENOSTI TKIVA	26
SLIKA 18 MJERENJE POMOĆU RAVNALA	27
SLIKA 19 MJERENJE POMOĆU TRANSPARENTNE FOLIJE	27
SLIKA 20 SHEMATSKI PRIKAZ SISTEMA S TRI KAMERE	30
SLIKA 21 SISTEM ZA STEREOMETRIJU	31
SLIKA 22 HUE SATURACIJA U HISTOGRAMU	35
SLIKA 23 TRACER	36
SLIKA 24 W.H.A.T.	36
SLIKA 25 VEV MD MEASUREMENT DOCUMENTATION	37
SLIKA 26 AMWIS	37
SLIKA 28 FOTOGRAFIJA NAKON WHITE BALANCE KOREKCIJE	53
SLIKA 27 ORIGINALNA FOTOGRAFIJA S POMAKOM BOJE	53
SLIKA 30 FOTOGRAFIJA S OZNAČENIM RUBOVIMA RANE	54
SLIKA 29 ORIGINALNA FOTOGRAFIJA	54
SLIKA 32 ORIGINALNA FOTOGRAFIJA	56
SLIKA 31 FOTOGRAFIJA NAKON BOJANJA	56

POPIS TABELA

TABELA 1 STATISTIČKA ANALIZA PRELIMINARNIH REZULTATA	45
TABELA 2 FISHEROVA RASPODJELA ZA GRANULACIJSKO TKIVO	48
TABELA 3 KORELACIJA MEĐU GRUPAMA ZA GRANULACIJSKO TKIVO	48
TABELA 4 FISHEROVA RASPODJELA ZA FIBRINSKO TKIVO	49
TABELA 5 KORELACIJA MEĐU GRUPAMA ZA FIBRINSKO TKIVO	49
TABELA 6 PROCJENA JEDNOG ISPITIVAČA NA 4 UZORKA U 11 MJERENJA	50
TABELA 7 POWER-ANALIZA: GRANULACIJE	51
TABELA 8 POWER-ANALIZA: FIBRIN	51
TABELA 9 POWER-ANALIZA: NEKROZE	51
TABELA 10 DESKRIPTIVNA STATISTIKA ZA UDIO NEKROZA NA 40 SLIKA PO MJERENJU I OSOBI KOJA JE PROVELA MJERENJE	63
TABELA 11 DESKRIPTIVNA STATISTIKA ZA UDIO FIBRINA NA 40 SLIKA PO MJERENJU I OSOBI KOJA JE PROVELA MJERENJE	64
TABELA 12 DESKRIPTIVNA STATISTIKA ZA UDIO GRANULACIJA NA 40 SLIKA PO MJERENJU I OSOBI KOJA JE PROVELA MJERENJE	65
TABELA 13 POUZDANOST MJERENJA PO OSOBI I VRSTI TKIVA	87
TABELA 14 USPOREDBA ČETIRI MODELA ANALIZE VARIJANCE ZA NEKROZE	90
TABELA 15 USPOREDBA ČETIRI MODELA ANALIZE VARIJANCE ZA FIBRIN	90
TABELA 16 USPOREDBA ČETIRI MODELA ANALIZE VARIJANCE GRANULACIJE	90
TABELA 17 REZULTATI ANALIZE VARIJANCE SA SLUČAJNIM FAKTORIMA ZA NEKROZE	91
TABELA 18 REZULTATI ANALIZE VARIJANCE SA SLUČAJNIM FAKTORIMA ZA FIBRIN	91
TABELA 19 REZULTATI ANALIZE VARIJANCE SA SLUČAJNIM FAKTORIMA ZA GRANULACIJE	91
TABELA 20 DESKRIPTIVNI POKAZATELJI APSOLUTNOG ODSUPANJA MJERENJA NEKROZA OD REFEREN- TNIH VRIJEDNOSTI PO OSOBAMA	96
TABELA 21 DESKRIPTIVNI POKAZATELJI APSOLUTNOG ODSUPANJA MJERENJA FIBRINA OD REFEREN- TNIH VRIJEDNOSTI PO OSOBAMA	96
TABELA 22 DESKRIPTIVNI POKAZATELJI APSOLUTNOG ODSUPANJA MJERENJA GRANULACIJA OD REFE- RENTNIH VRIJEDNOSTI PO OSOBAMA	97

POPIS GRAFIKONA

GRAFIKON 1 VELIČINA GREŠKE U KORELACIJI S POVRŠINOM	47
GRAFIKON 2 NASUMIČAN ODABIR BROJEVA FOTOGRAFIJA	52
GRAFIKON 3 ARITMETIČKE SREDINE I STANDARDNE DEVIJACIJE SVIH MJERENJA NEKROZA PO OSOBAMA (UKLJUČUJUĆI I OBJEKTIVNO MJERENJE C I RAČUNALNO MJERENJE W)	61
GRAFIKON 4 ARITMETIČKE SREDINE I STANDARDNE DEVIJACIJE SVIH MJERENJA FIBRINA PO OSOBAMA - UKLJUČUJUĆI I OBJEKTIVNO MJERENJE (C) I RAČUNALNO MJERENJE (W)	62
GRAFIKON 5 ARITMETIČKE SREDINE I STANDARDNE DEVIJACIJE SVIH MJERENJA GRANULACIJA PO OSO- BAMA - UKLJUČUJUĆI I OBJEKTIVNO MJERENJE (C) I RAČUNALNO MJERENJE (W)	62
GRAFIKON 6 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA NEKROZE ZA OSOBU 1	66
GRAFIKON 7 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA FIBRINA ZA OSOBU 1	67
GRAFIKON 8 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA GRANULACIJA ZA OSOBU 1	67
GRAFIKON 9 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA NEKROZE ZA OSOBU 2	68
GRAFIKON 10 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA FIBRINA ZA OSOBU 2	68
GRAFIKON 11 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA GRANULACIJA ZA OSOBU 2	69
GRAFIKON 12 35 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA NEKROZE ZA OSOBU 3	69
GRAFIKON 13 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA FIBRINA ZA OSOBU 3	70
GRAFIKON 14 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA GRANULACIJA ZA OSOBU 3	70
GRAFIKON 15 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA NEKROZE ZA OSOBU 4	71
GRAFIKON 16 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA FIBRINA ZA OSOBU 4	71
GRAFIKON 17 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA GRANULACIJA ZA OSOBU 4	72
GRAFIKON 18 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA NEKROZE ZA OSOBU 5	72
GRAFIKON 19 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA FIBRINA ZA OSOBU 5	73
GRAFIKON 20 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA GRANULACIJA ZA OSOBU 5	73
GRAFIKON 21 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA NEKROZE ZA OSOBU 6	74
GRAFIKON 22 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA FIBRINA ZA OSOBU 6	74
GRAFIKON 23 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA GRANULACIJA ZA OSOBU 6	75
GRAFIKON 24 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA NEKROZE ZA OSOBU 7	75
GRAFIKON 25 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA FIBRINA ZA OSOBU 7	76
GRAFIKON 26 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA GRANULACIJA ZA OSOBU 7	76
GRAFIKON 27 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA NEKROZE ZA OSOBU 8	77
GRAFIKON 28 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA FIBRINA ZA OSOBU 8	77
GRAFIKON 29 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA GRANULACIJA ZA OSOBU 8	78
GRAFIKON 30 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA NEKROZE ZA OBJEKTIVNO MJERENJE (C)	80
GRAFIKON 31 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA FIBRINA ZA OBJEKTIVNO MJERENJE (C)	80
GRAFIKON 32 DIJAGRAM RASPRŠENJA MJERENJA UDJELA GRANULACIJA ZA OBJEKTIVNO MJERENJE (C)	81
GRAFIKON 33 DIJAGRAM RASPRŠENJA STANDARDNIH DEVIJACIJA MJERENJA U ODNOSU NA ARITMETIČ- KU SREDINU ZA PROCJENU UDJELA NEKROZA NA FOTOGRAFIJAMA	82
GRAFIKON 34 DIJAGRAM RASPRŠENJA KOEFICIJENTA VARIJACIJE MJERENJA U ODNOSU NA ARITMETIČKU SREDINU ZA PROCJENE UDJELA NEKROZA NA SLIKAMA. (NAPOMENA: NISU PRIKAZANI REZULTATI MJERENJA ZA SLIKE NA KOJIMA NEMA NEKROZA ZA KOJE NIJE MOGUĆE IZRAČUNATI KOEFICIJENT VARIJACIJE	83
GRAFIKON 35 DIJAGRAM RASPRŠENJA SREDNJEG APSOLUTNOG ODSTUPANJA MJERENJA U ODNOSU NA ARITMETIČKU SREDINU ZA PROCJENE UDJELA NEKROZA NA SLIKAMA	83
GRAFIKON 36 DIJAGRAM RASPRŠENJA STANDARDNIH DEVIJACIJA MJERENJA U ODNOSU NA ARITMETIČ- KU SREDINU ZA PROCJENE UDJELA FIBRINA NA FOTOGRAFIJAMA	84

GRAFIKON 37 DIJAGRAM RASPRŠENJA KOEFICIJENTA VARIJACIJE MJERENJA U ODNOSU NA ARITMETIČKU SREDINU ZA PROCJENE UDJELA FIBRINA NA FOTOGRAFIJAMA	84
GRAFIKON 38 DIJAGRAM RASPRŠENJA SREDNJEG APSOLUTNOG ODSUPANJA MJERENJA U ODNOSU NA ARITMETIČKU SREDINU ZA PROCJENE UDJELA FIBRINA NA FOTOGRAFIJAMA	85
GRAFIKON 39 DIJAGRAM RASPRŠENJA STANDARDNIH DEVIJACIJA MJERENJA U ODNOSU NA ARITMETIČKU SREDINU ZA PROCJENE UDJELA GRANULACIJA NA FOTOGRAFIJAMA	85
GRAFIKON 40 DIJAGRAM RASPRŠENJA KOEFICIJENTA VARIJACIJE MJERENJA U ODNOSU NA ARITMETIČKU SREDINU ZA PROCJENE UDJELA GRANULACIJA NA FOTOGRAFIJAMA.....	86
GRAFIKON 41 DIJAGRAM RASPRŠENJA SREDNJEG APSOLUTNOG ODSUPANJA MJERENJA U ODNOSU NA ARITMETIČKU SREDINU ZA PROCJENE UDJELA GRANULACIJA NA FOTOGRAFIJAMA	86
GRAFIKON 42 POUZDANOST MJERENJA UDJELA POVRŠINE RAZNIH VRSTA TKIVA PO OSOBAMA (MJERENA INTRAKLAS KORELACIJSKIM KOEFICIJENTOM ICC).....	88
GRAFIKON 43 USPOREDBA VARIJANCA GREŠKE KOD SUBJEKTIVNOG I OBJEKTIVNOG MJERENJA	89
GRAFIKON 44 MATRICA DIJAGRAMA RASPRŠENJA REZIDUALA ANALIZE VARIJANCE ZA TRI VRSTE TKIVA	92
GRAFIKON 45 QQ-PLOT DISTRIBUCIJE REZIDUALA VARIJANCE ZA NEKROZU U ODNOSU NA NORMALNU DISTRIBUCIJU.....	93
GRAFIKON 46 QQ-PLOT DISTRIBUCIJE REZIDUALA ANALIZE VARIJANCE ZA FIBRIN U ODNOSU NA NORMALNU DISTRIBUCIJU.....	94
GRAFIKON 47 QQ-PLOT DISTRIBUCIJE REZIDUALA ANALIZE VARIJANCE ZA GRANULACIJE U ODNOSU NA NORMALNU DISTRIBUCIJU.....	94
GRAFIKON 48 SREDNJE ODSUPANJE PONOVLJENIH MJERENJA NEKROZA U ODNOSU NA REFERENTNU VRIJEDNOST PO OSOBAMA.....	97
GRAFIKON 49 SREDNJE ODSUPANJE PONOVLJENIH MJERENJA FIBRINA U ODNOSU NA REFERENTNU VRIJEDNOST PO OSOBAMA.....	98
GRAFIKON 50 SREDNJE ODSUPANJE PONOVLJENIH MJERENJA GRANULACIJA U ODNOSU NA REFERENTNU VRIJEDNOST PO OSOBAMA.....	99
GRAFIKON 51 SREDNJE VRIJEDNOSTI I STANDARDNE DEVIJACIJE ODSUPANJA OD REFERENTNIH VRIJEDNOSTI MJERENJA NEKROZA PO OSOBAMA	100
GRAFIKON 52 SREDNJE VRIJEDNOSTI I STANDARDNE DEVIJACIJE ODSUPANJA OD REFERENTNIH VRIJEDNOSTI MJERENJA FIBRINA PO OSOBAMA	100
GRAFIKON 53 SREDNJE VRIJEDNOSTI I STANDARDNE DEVIJACIJE ODSUPANJA OD REFERENTNIH VRIJEDNOSTI MJERENJA GRANULACIJA PO OSOBAMA	101
GRAFIKON 54 SREDNJE APSOLUTNO ODSUPANJE PONOVLJENIH MJERENJA NEKROZA U ODNOSU NA REFERENTNU VRIJEDNOST PO OSOBAMA	102
GRAFIKON 55 SREDNJE APSOLUTNO ODSUPANJE PONOVLJENIH MJERENJA FIBRINA U ODNOSU NA REFERENTNU VRIJEDNOST PO OSOBAMA	102
GRAFIKON 56 SREDNJE APSOLUTNO ODSUPANJE PONOVLJENIH MJERENJA GRANULACIJA U ODNOSU NA REFERENTNU VRIJEDNOST PO OSOBAMA	103
GRAFIKON 57 SREDNJE VRIJEDNOSTI I STANDARDNE DEVIJACIJE APSOLUTNOG ODSUPANJA OD REFERENTNIH VRIJEDNOSTI MJERENJA NEKROZA PO OSOBAMA	104
GRAFIKON 58 SREDNJE VRIJEDNOSTI I STANDARDNE DEVIJACIJE APSOLUTNOG ODSUPANJA OD REFERENTNIH VRIJEDNOSTI MJERENJA FIBRINA PO OSOBAMA	104
GRAFIKON 59 SREDNJE VRIJEDNOSTI I STANDARDNE DEVIJACIJE APSOLUTNOG ODSUPANJA OD REFERENTNIH VRIJEDNOSTI MJERENJA GRANULACIJA PO OSOBAMA	105

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 18.10.1954. godine u Zagrebu, gdje sam završio osnovnu školu i I gimnaziju, te Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Diplomirao sam početkom 1979. god. Obvezni pripravnički staž obavio u DZ Sesvete.

Početkom 1982. god zaposlio sam se kao liječnik opće prakse u DZ Pregrada gdje sam proveo četiri godine radeći u ambulanti opće medicine i medicine rada. Krajem 1985. god. dobio sam specijalizaciju iz opće kirurgije u OB Sveti Duh, gdje sam i sada još zaposlen.

Tijekom specijalizacije završio sam postdiplomski studij iz ultrazvuka u kliničkoj medicini, te sam po završetku specijalizacije magistrirao s temom "Uloga obojene doplerske sonografije u dijagnostici aterosklerotskih promjena arterija donjih udova".

Neposredno po položenom specijalističkom ispitu iz opće kirurgije raspoređen sam na traumatološki odjel Kirurške klinike u svojstvu liječnika specijaliste kirurga – traumatologa. Od 1997. god pročelnik sam Centra za plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju Kirurške klinike KB "Sveti Duh". Naslov primarijus stekao sam 1998. god. Od 1999. do 2001. bio sam na subspecijalizaciji iz plastične kirurgije, te sam krajem 2001. položio subspecijalistički ispit iz plastične i rekonstrukcijske kirurgije. Početkom siječnja 2008. priznat mi je status uže specijalnosti iz traumatologije.

Niz godina sam znanstveni suradnik, voditelj projekta u sklopu Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske „Program praćenja liječenja i cijeljenja kroničnih rana“ i suradnik na projektima „Slobodni graft omentuma i regeneracija kalcificiranih tkiva“ i „Čimbenici apoptoze, angiogeneze i invazivnosti malignih tumora“. Aktivno sudjelujem u dodiplomskoj nastavi naše klinike u okviru edukacije studenata na Kirurškoj klinici.

Autor sam ili koautor tridesetak stručnih i naučnih radova iz područja medicine, aktivni sudionik na kongresima s međunarodnim sudjelovanjem s objavljenih pedesetak radova na kongresima. Redovito sudjelujem i kao predavač na

poslijediplomskim tečajevima prve kategorije na Medicinskom fakultetu u Zagrebu.

Od 1993. god. Član sam European Association of Trauma and Emergency Surgery, od 1996. god. koeditor časopisa The European Journal of Emergency Surgery and Intensive Care. Aktivni sam član New York Academy of Sciences od 1996.god. U sklopu suradnje s američkim partnerom – AIHA – završio sam tri tečaja usavršavanja u rukovođenju i menadžmentu: Leadership Development Program (1996), Train the Trainer Program (1997) i The 2nd CEE Information Coordinator Training Workshop. The American International Health Alliance (1977). Jedan sam od osnivača Hrvatske udruge za rane koja je članica EWMA-e. Od njenog osnutka njen sam dopredsjednik i predsjedavajući Upravnog odbora Udruge. Od 2010. god. član sam upravnog odbora , a od 2011. i član edukacijskog odbora EWMA-e (European Wound Management Association).